EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DOCTEUR CHRISTIAN CHAMPY

1906-1927

PARIS
LIBRAIRIE OCTAVE DOIN
GASTON DOIN, ÉDITEUR
8, PLACE DE L'ODÉON, 8
1927

Cet exposé vise surtout à la concision.

Des mémoires de plusieurs centaines de pages traitant une question sous tous ses aspects y sont analysés en quelques lignes. Tous les détails sont donc nécessairement négligés.

Je n'ai pas analysé non plus séparément les notes qui se rapportent à une même série de recherches.

*
* *

L'ensemble de ces publications comporte une illustration de plus de 1.500 figures, plus 43 planches en noir ou en couleurs.

Je n'ai retenu que les images les plus caractéristiques ou celles qui illustrent les faits qui ne sont pas familiers à tout le monde (d'où quelques figures d'ordre zoologique).

L'illustration de cet exposé est d'ailleurs assez inégale, du fait que la plupart des clichés des figures publiées avant guerre ont été détruits.

TITRES ET FONCTIONS

TITRES

Licencié ès-sciences naturelles (botanique, géologie, zoologie) : 1904.
Docteur en médecine : juin 1911.
Docteur ès-sciences : 1921.
Agrégé des Facultés de Médecine (classé premier au Concours de 1913).

RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris. Prix Jeunesse 1911.
Lauréat du Collège de France. Prix Saintour 1912.
Mention très honorable de l'Académie de Médecine. Prix Saintour 1913.
Lauréat de l'Académie de Médecine. Prix Capuron 1923.
Lauréat de l'Académie de Médecine. Prix Berrante 1924.
Lauréat de l'Institut. Prix da Gama-Machado.
Lauréat de l'Institut. Prix Godard 1926.

FONCTIONS

Préparateur à la Faculté de médecine de Paris, 1908 à 1913.
Chef de laboratoire adjoint, puis Chef de laboratoire à la Clinique gynécologique, 1910 à 1927.
Agrégé à la Faculté de médecine de Paris, 1913.
Agrégé à titre définitif, 1921.
Chargé de l'enseignement de l'histologie à la Faculté de Lyon, 1917-1918.
Conférences d'histologie, 1913.
Conférences d'embryologie, 1919-1920-1922-1924-1925-1926.

Directeur du Laboratoire de morphogénèse et de biologie cellulaire à l'Ecole pratique des Hautes études (1927).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de l'Association des Anatomistes.
— de la Société anatomique.
— de la Société de Biologie.
— de l'Association française pour l'étude du cancer.
— de la Société zoologique de France.
— de la Société française pour l'avancement des Sciences.

Membre élu du Comité consultatif de l'enseignement supérieur.

PENDANT LA GUERRE

Aide-major à l'ambulance I de la 71e Division, 1914 (Lorraine), puis au 5e bataillon du 358e Régiment d'Infanterie (1915) (Badonviller, Douaumont, Tavannes, Vauquois).

Médecin-major chef du 370e Régiment d'Infanterie (1916-1917) (Vauquois).

Chargé de l'enseignement de l'histologie à la Faculté de Médecine de Lyon, 1917-1918.

Chargé d'un Service de Médecine à l'hôpital de l'Ecole de Santé militaire, 1917-1918.

Chargé de mission du Service anti-paludéen par le ministère de la Guerre, 1918.

Ancienneté de service dans l'enseignement : dix-neuf ans.

MISSIONS

ET

CONFÉRENCES A L'ÉTRANGER

Avril 1924. — Conférence faite à l'Université de Milan à la demande de l'*Institut sérothérapique* de cette ville sur « les caractères sexuels et leur déterminisme.

Août 1926. — « Introduction à une discussion sur la question des cultures de tissus » demandée par la *British Association for advancement of science*. Oxford.

Octobre 1926. — Conférence faite à Berlin à la demande des organisateurs du premier *Congrès internationat für Sexualforschung*, sur les lois de la croissance des caractères sexuels (et mission du ministère de l'Instruction publique).

Octobre 1927. — Conférence sur « le mécanisme de l'action des hormones sur la croissance », demandée par les organisateurs des « *Jornadas medicas* » de Madrid.

Mission au Jury d'examen de l'Ecole de médecine française, Beyrouth, 1926.

TRAVAILLEURS DU LABORATOIRE (1)

TRAVAILLEURS FRANÇAIS

H. Bulliard, Préparateur à la Faculté.

A. Giroud, Préparateur à la Faculté.

P. Gley, Préparateur au Collège de France.

Docteur P. Colle.

Doctoresse Guinier.

Dr F. Coca, de Madrid (Mission du Gouvernement espagnol, 1913-1914).

TRAVAILLEURS ÉTRANGERS

Dr N. Kritch, Professeur à l'Ecole de Médecine des Femmes à Moscou, 1914 et 1925.

M. H. Carleton, Assistant à l'Université d'Oxford, 1919.

Dr Kano Moukaye, Professeur à l'Ecole de Médecine de Taïhokou (Japon). 1920-1921.

Dr Szymanowicz, Privat-docent à la Faculté de Médecine de Cracovie (Pologne), 1920-1921.

Dr I. Vasiliu, Prosecteur à la Faculté de Médecine de Cluj (Roumanie), 1921-1922-1926-1927.

Dr E. de Bartha, Premier assistant à l'Institut anatomique de Buda-Pesth. 1924.

Dr Seaborn, de London (Canada), 1922.

Dr Lambin, Assistant à l'Université de Louvain, 1925.

Dr Jutra, Professeur à l'Université Laval à Montréal, 1927.

Dr Nakamura, de l'Université de San-Francisco, 1926-1927.

Mlle Mendeléef, Dr en médecine, Assistante à l'Université de Bruxelles, 1921.

J. Morita, Professeur de zoologie à l'Ecole supérieure d'Osaka (Japon). 1926-1927.

Dr Th. Keller, Assistant à l'Université de Cracovie, 1927.

Dr J. Bencan, Chef de service gynécologique à Lubljana (Yougoslavie), 1927

Dr Nespor (Mission du Gouvernement tchéco-slovaque), 1927.

(1) Cette liste ne comprend que les élèves qui ont publié au moins un travail pendant leur passage au laboratoire et qui ont travaillé sous ma direction personnelle.

ENSEIGNEMENT ET OUVRAGES DIDACTIQUES

Depuis dix-neuf années, j'ai consacré constamment tous mes efforts à faire aimer aux étudiants la science dans laquelle j'étais chargé de les instruire.

Tout spécialisé que l'on est, il ne faut pas se dissimuler que la majeure partie des étudiants en médecine n'entend pas se consacrer à l'étude de l'histologie, et moins encore de l'embryologie. Il faut donc viser d'abord à exposer clairement et nettement les faits principaux indiscutables, pratiquement utiles à connaître pour la compréhension de la physiologie ou de l'anatomie pathologique. Il faut s'efforcer, chaque fois qu'on le peut, de montrer comment les faits histologiques sont applicables à ces sciences et se relient à elles.

En même temps, l'histologie et l'embryologie apportent à l'étudiant des notions de valeur éducative générale, notions biologiques qu'on n'aura guère l'occasion de lui exposer ailleurs : généralité des processus cellulaires, lois de l'hérédité, de l'ontogénèse, de la mécanique du développement. Il doit être fait à ces notions une large place, d'autant plus que ce sont elles qui donnent l'intérêt à l'enseignement.

Mais je suis d'avis de supprimer aussi bien l'exposé de détails sans intérêt général que celui des discussions plus ou moins scholastiques ou celui des théories douteuses.

L'expérience des examens, qui sont le meilleur critérium du professeur au point de vue pédagogique, montre que tout cela ne sert qu'à jeter la confusion dans l'esprit de l'étudiant.

Ces notions sont d'ailleurs l'objet d'un enseignement supra-universitaire qui se donne au laboratoire et ne peut être assimilé que par une élite. Il doit faire l'objet de cours spéciaux.

L'enseignement de l'histologie est obligatoirement basé sur des images

visuelles, d'où la nécessité d'illustrations abondantes et aussi proches que possible de la réalité, dans les ouvrages didactiques. Le professeur d'histologie ne peut éviter d'être dessinateur.

De là aussi la nécessité de travaux pratiques doublant l'enseignement.

Les étudiants doivent y acquérir, non seulement la connaissance des images réelles sur lesquelles sont basés les faits qu'on leur expose, mais aussi les techniques élémentaires qui peuvent leur être pratiquement utiles : technique des frottis, des dissociations, des coupes, technique hématologique, qui sont trop souvent lettre morte pour eux.

*
* *

Chargé de l'enseignement de l'embryologie qui n'est pas la partie la moins ingrate du programme, j'ai visé à le simplifier autant qu'il m'a été permis.

Je me suis efforcé pour le rendre plus concret, d'organiser des travaux pratiques d'embryologie (facultatifs, puisqu'ils ne sont pas dans le programme) et le nombre des étudiants qui les ont suivis m'a montré qu'ils répondaient à un besoin réel de leur esprit.

*
* *

Le succès des petits ouvrages didactiques que j'ai écrits montre que l'exposé simple et clair des faits principaux est ce que réclame surtout l'étudiant. C'est du même esprit que je me suis inspiré dans le précis d'histologie, beaucoup plus développé, sous presse actuellement.

*
* *

Depuis douze années, j'ai fait, à l'Hôpital Broca, des conférences d'anatomie pathologique appliquées à la gynécologie qui ont eu l'avantage de m'habituer à appliquer les notions histologiques et histo-pathologiques à la pratique médico-chirurgicale. De nombreux médecins français et étrangers ont suivi ces conférences.

RECHERCHES

Quel que soit l'intérêt que j'ai porté à l'enseignement, j'ai toujours pensé que l'une des fonctions essentielles du professeur de l'enseignement supérieur était la recherche scientifique, et j'y ai constamment consacré *tout le temps que m'ont laissé libre mes fonctions universitaires.*

La recherche scientifique comporte un enseignement tout différent de l'enseignement courant, et qui se donne au laboratoire, dans les conversations, les discussions scientifiques, et au cours des expériences. Il ne s'adresse qu'à l'élite des élèves qui veut se spécialiser.

*

* *

J'ai eu la bonne fortune de pouvoir diriger un laboratoire qui fut installé pour la recherche histologique grâce au Pr Pozzi. C'est surtout à la bienveillance et à l'aide constante du Pr Jean-Louis Faure que je dois d'y avoir pu réaliser les conditions matérielles qui m'ont permis d'en faire un centre d'études et d'y recevoir des élèves.

Ce laboratoire a bientôt attiré un certain nombre de travailleurs français et étrangers. Son activité n'a été arrêtée que pendant la guerre, et j'ai eu la satisfaction de la voir consacrer récemment par le rattachement du laboratoire à l'Ecole des Hautes Etudes, admis à l'unanimité par le Conseil de cette Ecole.

*

* *

Avec mes Collaborateurs j'ai toujours travaillé en union constante, que j'aie ou non signé avec eux les publications auxquelles notre effort a donné lieu. Ce qui importe en effet, à mon sens, c'est le résultat obtenu bien plus que la personne qui l'obtient et qui signe le mémoire.

J'ai tenu particulièrement à ce que tous les médecins ou savants étrangers qui avaient demandé à collaborer avec moi partent au moins avec

un travail achevé, et avec le sentiment que leur séjour en France avait été utile et productif. J'estime que c'est là aussi un devoir professionnel, et un moyen de rendre à l'Etat en propagande les sacrifices qu'il consent pour la recherche scientifique.

*
* *

Les recherches que j'ai entreprises se groupent autour de quelques sujets principaux, et d'ailleurs connexes : Elles ont été dirigées d'abord vers la cytologie générale et la physiologie cellulaire : recherches sur les cellules intestinale, la spermatogénèse, etc.

La notion de généralité du chondriome affirmée l'une des premières fois, la description du chondriome de l'épithélium absorbant de l'intestin, la notion de sa participation à la formation des enclaves, sont des résultats devenus aujourd'hui classiques.

Des recherches de cet ordre ont été poursuivies d'autre part dans mon laboratoire par A. Giroud.

L'étude des cellules sexuelles m'a permis de préciser la signification de beaucoup de processus cytologiques de l'histogénèse des spermatozoïdes, de montrer ceux qui sont généraux et ceux qui sont spéciaux. La découverte du bâtonnet axial et de sa signification générale m'appartient en propre. J'ai pu apporter quelques faits nouveaux à l'étude de la réduction chromatique, à la signification des chromosomes et dégager par une étude comparative les phénomènes essentiels de la spermatogénèse. Les figures que j'ai données dans ces ouvrages sont reproduites dans divers traités classiques (par ex. Brachet).

J. Morita a poursuivi dans mon laboratoire des recherches de cet ordre.

*
* *

Dès mes premiers travaux sur la spermatogénèse, j'ai évolué vers les questions de biologie cellulaire et me suis rendu compte du secours que l'histologie pouvait apporter à la physiologie générale. L'histologie peut et doit, en effet, sur certaines questions, être une excellente méthode physio-

logique. En ce qui concerne l'étude de la croissance, elle est la meilleure méthode. C'est pourquoi je me suis attaché à cette étude. La croissance tardive déterminée par des facteurs connus : hormones thyroïdienne ou sexuelle, m'a paru la plus abordable.

Je n'ai pas cessé de poursuivre cet ordre de recherches.

Les problèmes de ce genre ne peuvent pas tous être traités chez l'Homme et les Mammifères. Ce sont des problèmes généraux et l'expérience montre que le meilleur moyen de les résoudre est de chercher, dans l'échelle des êtres, l'*objet favorable*, sur lequel la question générale peut être simplement et clairement tranchée. De là la nécessité d'expérimenter sur des animaux très divers.

Le premier, j'ai montré la possibilité chez un Vertébré (Triton alpestre) d'une interversion complète des caractères sexuels en même temps que du sexe de la glande génitale, fait confirmé depuis par Zawadowski et par Pézard chez les Oiseaux, par Ponse chez le Crapaud.

J'ai montré la dépendance des caractères sexuels des Tritons de la glande génitale pour une partie seulement, alors que d'autres en sont indépendants, d'autres enfin de déterminisme précoce, probablement thyroïdien (ce qu'a pu démontrer récemment dans mon laboratoire T. Nakamura).

J'ai insisté sur le fait que les caractères déterminés par la glande génitale ne sont pas toujours différenciels des sexes, mais souvent communs aux deux sexes (œdème du Triton, jabot des Pigeons, tissu muco-élastique de la crête du Coq). L'étude histologique précise prouve qu'à côté d'actions différentielles, ces glandes ont une action hormonique commune. J'ai ainsi largement contribué à établir la notion du polyhormonisme sexuel.

J'ai combattu l'idée, presque classique alors, que les cellules interstitielles du testicule représentaient la seule source de l'hormone sexuelle, et montré qu'on devait chercher celle-ci dans un *métabolisme* et non dans *une forme* cellulaire. Trois ans après la discussion qui eut lieu sur ce sujet, je puis constater que presque tous les spécialistes de la question en France et à l'étranger, sont maintenant de mon avis (Pézard chez les Oiseaux, Van Oordt chez les Poissons, Humphrey chez les Batraciens, etc.).

Une étude générale des caractères sexuels dans la série animale m'a permis de dégager la *loi de dysharmonie des variants sexuels* qui se présente comme un des phénomènes les plus généraux de la biologie et permet de relier par une chaîne logique des faits en apparence disparates, comme les variations des caractères sexuels selon la taille chez les Insectes, selon l'âge chez les Reptiles et les Mammifères, selon la nutrition chez les Batraciens. La dysharmonie des caractères sexuels montre aussi l'influence incontestable de la nutrition sur la croissance de ces caractères, comme aussi l'influence d'un facteur accélérateur spécial et non quantitatif mais sensiblement constant dans la croissance de ces organes. J'ai pu ainsi expliquer d'une manière très simple des phénomènes morphologiques en apparence complexes et divers.

*
* *

Mon laboratoire faisant partie d'un service de gynécologie, j'ai eu naturellement l'occasion d'étudier les caractères sexuels féminins.

Szymanowicz a prouvé dans mon laboratoire par l'étude de la croissance des glandes utérines que le follicule paraît déterminer les phénomènes de croissance du tractus génital, le corps jaune ceux de congestion et de sécrétion, établissant ainsi le premier les notions qui sont devenues aujourd'hui les faits fondamentaux de la question.

Avec Seaborn, je montre, en même temps qu'Allen et Doisy l'action du liquide folliculeux sur les phénomènes de rut ; avec E. Gley l'action congestivante spécifique des extraits de corps jaune ; avec Th. Keller, nous reprenons l'étude de l'action de l'hormone ovarienne et établissons que le cycle œstral ou menstruel est dû à l'action alternante de l'hormone folliculaire et de celle du corps jaune, tandis que le cycle gravidique (que nous avons pu reproduire avec des extraits d'ovaires non gravides) est dû à l'action concomitante et prolongée des deux hormones.

*
* *

Me servant de même de l'exemple favorable des Batraciens, j'étudiai le mécanisme d'action de la thyroïde sur la croissance. Introduisant une

méthode biométrique nouvelle, j'arrivai à montrer qu'il y a des *zones spéciales* sensibles à l'action de la thyroïde, zones correspondant aux organes qui se développent à la métamorphose. Toutes les zones sensibles réagissent egalement; leur répartition varie selon les groupes zoologiques, et c'est d'elles que dépend la forme du phénomène dont la thyroïde n'est qu'un excitant banal. Ce fait fondamental est applicable à l'action de toutes les hormones.

Avec P. Gley, je montre combien l'action de la thyroïde sur la croissance diffère de celle des acides aminés et comment il faut distinguer la croissance morphogène de la croissance globale.

*
* *

Dès les premières publications sur la question des cultures de tissus, je m'efforçai d'en acquérir la technique et de la perfectionner constamment. C'était, évidemment, un moyen remarquable pour l'étude des phénomènes de croissance qui m'intéressaient.

Dès le début, je remarque qu'on ne cultive pas des tubes rénaux, comme le disait Carrel, mais un épithélium plus ou moins dé-différencié. Je vois le premier que non seulement on peut en culture obtenir la continuation de la multiplication cellulaire dans les tissus embryonnaires seuls étudiés jusque là, mais qu'on fait reparaître une multiplication rapide dans les tissus adultes qui ne croissaient plus dans l'organisme. On comprend combien cette notion est importante pour la compréhension de la régulation de la croissance. L'importance de la contribution que j'ai apportée à cette étude est reconnue par tous ceux qui s'y sont spécialisés.

Récemment, je reprends comme particulièrement caractéristique l'étude des glandes génitales, et montre que les cellules épithéliales cultivées ne gardent qu'un souvenir assez lointain de leur origine et que leur aspect en culture varie selon les conditions locales. En les réensemençant en série on obtient seulement un épithélium banal dans le cas de l'ovaire, un épithélium à tendance syncytiale dans le cas du testicule.

La méthode des cultures me permet enfin de réaliser la *parthénogénèse*

expérimentale chez les Mammifères comme on l'avait fait chez les animaux inférieurs.

*
* *

S'il est nécessaire de poursuivre les problèmes de biologie cellulaire à travers toute l'échelle zoologique, le biologiste-médecin ne doit jamais oublier qu'il doit chercher non seulement la satisfaction de comprendre, mais aussi l'application qu'on peut faire à la médecine de chacun des progrès qu'il a pu réaliser. Aussi, je n'ai pas craint d'entrer dans les questions pathologiques elles-mêmes.

Il en est une qui se rattache aux faits de morphogénèse que j'étudie et qui en dépend pour ainsi dire, c'est la question du cancer.

Les notions tirées de l'étude des cultures de tissus lui sont directement applicables et j'ai été le premier à les appliquer. J'ai montré comment elles éclairent la vieille notion de l'*isolement physiologique* : les tissus néoplasiques croissent bien précisément comme croissent les tissus qui échappent à l'influence régulatrice de l'organisme.

D'autre part, j'ai appliqué à l'étude des cancers humains et du cancer du goudron les méthodes biométriques dont la valeur m'était démontrée par les résultats biologiques obtenus avec elles. J'ai pu avec Vasiliu caractériser cinétiquement les stades précancéreux et apporter ainsi quelques faits explicatifs de la pathogénie du cancer du goudron. Enfin, j'ai fait étudier dans mon laboratoire les cancers des végétaux.

Ces divers ordres de recherches ne sont, en aucune manière, disparates ; tous se rattachent à une même idée : utiliser les méthodes histologiques pour étudier les lois de la croissance cellulaire et tissulaire, la manière dont elle aboutit à constituer une forme définie et appliquer à l'étude des croissances anormales les lois générales tirées de cette étude.

Pour mener à bien une telle étude, il faut évidemment connaître et employer les méthodes physiologiques et zoologiques concurremment avec la technique histologique et parfois même créer des techniques nouvelles.

CYTOLOGIE

EPITHÉLIUM INTESTINAL ET CELLULES GLANDULAIRES

Démonstration de mitochondries dans diverses cellules

(Épithélium intestinal des Batraciens, corps de Wolf, glandes gastriques, pancréas des Batraciens). Comptes rendus de l'Association des Anatomistes. Nancy, 1909.

Démonstration de granules imprégnés par le mélange d'acide osmique et iodure de potassium

(Congrès des Anatomistes, Paris, 1912).

Sur la structure de la cellule absorbante de l'intestin

(Note préliminaire).
(Comptes rendus de la Société de Biologie, 4 décembre 1909).

Grains et substances réduisant le mélange $KI—OsO_4$

(C. R. de la Soc. de Biol., juillet 1913).

Granules et substances réduisant l'iodure d'osmium

Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, 1913 (20 pages, 15 fig.).

A propos des mitochondries des cellules glandulaires et des cellules rénales

(C. R. Soc. Biol., 30 janvier 1909).

Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la sécrétion

(116 pages, 39 figures en noir et 3 planches en couleurs).
Archives d'anatomie microscopique, 1911, et thèse de doctorat en médecine.
(Ouvrage couronné par la Faculté de Médecine et le Collège de France).

Les leucocytes de l'intestin chez les Batraciens, leur rôle dans l'excrétion

Communication au Congrès des Anatomistes de Paris, 1911.
(Le mémoire n'ayant pas été remis à temps n'a pas paru dans les Comptes rendus).

Dans ces divers mémoires, je démontre la présence de mitochondries dans les cellules les plus diverses, et je prouve la généralité de leur existence à une époque où elle était encore discutée. Elle est universellement admise aujourd'hui.

Je donne les premières descriptions des mitochondries de la cellule intestinale.

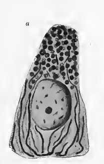


Fig. 1. — Chondriome d'une cellule pancréatique.

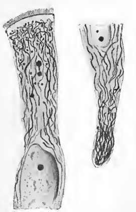


Fig. 2. — Chondriome de la cellule intestinale avec condensation apicale et basale (Salamandre).

J'examine la signification de la disposition du chondriome, et montre que, dans les cellules secrétrices, il forme une masse au pôle sanguin de la cellule alors que les grains de secrétion s'accumulent au pôle excréteur. Dans

l'intestin, au contraire, le chondriome forme deux masses aux pôles apical et basal de la cellule comme si cette cellule travaillait dans les deux sens : comme cellule absorbante et excrétrice. Cette disposition caractéristique se retrouve dans toute la série animale. Ces faits sont aujourd'hui établis et classiques.

Dans les glandes à sécrétion interne où le pôle excréteur se confond avec le pôle sanguin, la disposition des grains et du chondriome est confuse.

L'étude des variations du chondriome aux divers stades de l'absorption indique qu'il joue un rôle important dans ce phénomène. Les grains ou plastes sur lesquels se déposent les graisses colorables par l'acide osmique apparaissent à l'extrémité des chondriocontes dans le tiers supérieur des cellules.

Dans cette zône se voient également des filaments disposés en cercles,

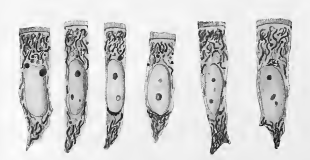


Fig. 4. — Chondriome des cellules intestinales du rat. (Dans les deux figures de gauche, on voit aussi les filaments pointus du nebenkern).

correspondant au nebenkern de Platner, groupés autour du centrosome (c'est ce qu'on appelle aujourd'hui le réseau interne de Golgi). Le rouge neutre colore des vacuoles qui se localisent principalement dans le tiers supérieur des cellules, et qui sont indépendantes du chondriome. Elles augmentent de volume et de nombre pendant l'absorption.

Ce qu'on a appelé ergastoplasme (Bouin et Garnier), au moins dans les objets divers que j'ai étudiés, n'est qu'un aspect du chondriome mal fixé.



Fig. 5. — Ensemble d'un repli de la muqueuse intestinale de Bombinator avec coloration des mitochondries.

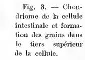


Fig. 3. — Chondriome de la cellule intestinale et formation des grains dans le tiers supérieur de la cellule.

J'ai imaginé une méthode d'imprégnation par l'acide osmique et l'iodure de sodium qui imprègne régulièrement dans les cellules une série

de vacuoles dont la disposition est extrêmement caractéristique. Ces vacuoles se retrouvent dans les espèces cellulaires les plus diverses chez les animaux et chez les végétaux. La paroi des grandes vacuoles bien connues ou hydroleucites s'imprègne aussi par cette méthode.

Ces vacuoles correspondent assez exactement à celles qu'on peut colorer à frais avec le rouge neutre ou le bleu de méthylène. Cet appareil correspond à ce qu'on a décrit depuis dans diverses cellules sous le nom de vacuome. (Parat et Painlevé).



Fig. 6. — Boules colorées au rouge neutre dans l'épithélium intestinal.

La même méthode imprègne les terminaisons nerveuses comme les méthodes vitales auxquelles elle se superpose.

Les leucocytes jouent un rôle dans l'absorption, mais aussi dans l'excrétion intestinale. On peut suivre par les méthodes micochimiques le fer et le cuivre et constater que ce sont eux qui excrètent ces métaux lourds. Le calcium suit vraisemblablement la même voie.

CELLULES SEXUELLES ET SPERMATOGÉNÈSE

Mitochondries et corps chromatoïdes dans les spermatogonies des Anoures
(C. R. Société de Biologie, 6 février 1909).

Origine des filaments pointus qu'on rencontre dans le protoplasme des cellules oviformes du testicule des Batraciens
(C. R. Société de Biologie, février 1913).

La réduction chromatique chez les Batraciens anoures
(Note préliminaire) (C. R. Société de Biologie, 20 février 1909).

Sur la dégénérescence des spermatogonies chez la grenouille verte
(Comptes Rendus Association des Anatomistes, Marseille, 1908, 5 pages, 4 figures).

Note sur les cellules interstitielles du testicule chez les Batraciens anoures
(C. R. Société de Biologie, 23 mai 1908).

Les cellules interstitielles de l'organe de Bidder du crapaud
(En collaboration avec P. Aimé).
(C. R. Association des Anatomistes, Nancy, 1909, 7 figures).

Sur la spermatogénèse des Batraciens anoures
(C. R. Association des Anatomistes, Nancy, 1909).

De l'existence d'un tissu endocrine temporaire dans le testicule des Urodèles (Corps jaune testiculaire)
(C. R. Société de Biologie, 22 février 1913).

Sur la torsion des spermatozoïdes de divers Vertébrés
(C. R. Société de Biologie, avril 1913).

La forme reptilienne des spermatozoïdes du Pangolin et sa signification
(C. R. Acad. des Sciences, 2 mai 1921). (En collaboration avec R. Anthony).

La spermatogénèse chez les Batraciens et les éléments accessoires du testicule
(Archives de Zoologie expérimentale, T. 52, Fasc. 1), 300 pages).
13 planches, 369 fig. en couleurs, 104 fig. dans le texte, 7 graphiques.

La spermatogénèss chez Discoglossuspictus (Oth.)
(Archives de Zoologie expérimentale, 1922, 52 pages, 1 pl., 40 fig.).
Ouvrage couronné par l'Académie des Sciences.

Les recherches sur la spermatogénèse sont, parmi les études histolo-

giques, celles qui ont la plus haute signification physiologique ; mais il est important, pour résoudre les problèmes qui se posent, de s'adresser à l'objet de choix qui peut être pris n'importe où puisque ces phénomènes sont des plus généraux.

Les Batraciens présentent le matériel favorable, et c'est surtout à eux que je me suis adressé, au moins comme objet de recherches principal ; mais j'ai ensuite montré la généralité des faits observés en étendant mes observations aux autres Vertébrés, et notamment aux Mammifères.

J'ai étudié la spermatogénèse aux divers points de vue de la cytologie, de la mécanique du développement et de l'histophysiologie.

*

* *

I. — *Origine des cellules sexuelles.* — Les gonocytes des Batraciens présentent cette particularité qu'ils ont une forme très caractéristique, qui permet de les reconnaître de bonne heure. Leur origine est très précoce, comme Dustin s'est attaché à le démontrer, et ils naissent du mésoderme. L'existence de lignées accessoires définies de gonocytes, dont divers auteurs ont parlé, ne me paraît pas démontrée. S'il y a formation de gonocytes nouveaux en cours du développement, c'est sans périodicité fixe. Ce processus est d'ailleurs incertain.

Les éléments accessoires du testicule paraissent d'origine mésenchymateuse. Le cloisonnement en tubes ou en ampoules n'est jamais net chez les Urodèles. Chez les Anoures, il n'apparaît qu'assez tard. L'architecture tubulaire du testicule est donc un phénomène secondaire et relativement tardif.

II. — *Différenciation des sexes.* — A tous les stades de l'évolution de l'embryon, les gonocytes peuvent se transformer en cellules oviformes. Ces éléments sont en tout identiques aux ovocytes. Cela gêne pour l'appréciation de la première flexion du sexe. Pratiquement, on reconnaît le sexe femelle lorsqu'un très grand nombre de gonocytes subissent ensemble chez une larve, les phénomènes nucléaires caractéristiques de la période d'accroissement Mais le sexe est assez longtemps mal déterminé et flottant (fait confirmé depuis par les recherches de Witschi) et le sexe des gonocytes paraît dépendre

de conditions secondaires. Depuis, j'ai montré qu'on observe l'évolution fréquente de spermatogonies en ovocytes au cours d'expériences de régénération.

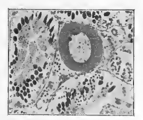


Fig. 7. — Ovocyte développé dans un nodule de régénération d'un testicule de Grenouille.

Chez le jeune mâle, le testicule ne renferme d'abord que des gonocytes ; puis commencent des efforts de spermatogénèse de plus en plus complets à mesure que les ampoules séminifères s'organisent. On ne peut déterminer un moment précis de la flexion sexuelle.

III. — *Evolution saisonnière du testicule.* — La morphologie du testicule variant suivant les saisons, il importait tout d'abord de faire une étude extrêmement serrée de ces variations. Pour les comprendre, il faut connaître les dispositions anatomiques essentielles.

Au point de vue de l'anatomie microscopique, il y a deux types de testicules.

1° Chez les Urodèles : pas de tubes séminifères proprement dits, les gonocytes se multiplient dans des cystes sphériques et s'y transforment en spermatocytes et spermatozoïdes, de sorte que d'un bout à l'autre de l'organe, on peut trouver toute la série des stades évolutifs.

2° Chez les Anoures et les Vertébrés supérieurs, les tubes ou ampoules séminifères sont généralement bien constitués, ont une paroi propre et sont séparés par un tissu interstitiel d'importance très variable.

Le Bombinator est, dans une certaine mesure, intermédiaire entre les

deux types. Les tubes séminifères n'ont pas chez lui une parfaite stabilité anatomique et, au moment de la spermatogénèse, toute l'architecture de la glande est remaniée. L'Alytes présente le même phénomène, mais moins marqué.

Au point de vue de l'évolution il y a aussi deux types :

Dans le premier, il y a sensiblement synchronisme de l'évolution des cellules sexuelles ou tout au moins plusieurs poussées évolutives très rapprochées. Dans l'intervalle, la glande est au repos complet, renfermant seulement des cellules mères et des spermatozoïdes formés précédemment, ainsi que l'avait vu M. Duval. C'est en somme le type évolutif de la plupart des Vertébrés inférieurs et des Invertébrés. Il est général chez les Urodèles, on le trouve aussi chez quelques Anoures.

Dans le deuxième, les poussées successives s'étalent sur un plus grand espace de temps et le repos absolu n'est jamais atteint ; il y a une préspermatogénèse plus ou moins abortive dans l'intervalle des poussées de vraie spermatogénèse. C'est un type qui tend vers la spermatogénèse constante telle qu'on la trouve chez les Mammifères, sans cependant l'atteindre.

L'époque de la spermatogénèse ou de son maximum, varie peu d'une espèce à l'autre, tandis que l'époque de l'accouplement varie beaucoup.

Le tissu interstitiel du testicule des Anoures (ou la graisse temporaire du testicule des Urodèles qui lui est homologue) varie considérablement suivant les espèces. Il est surtout abondant et permanent chez les espèces à préspermatogénèse permanente. Chez les espèces à évolution nettement temporaire (Rana fusca), ce tissu ne se développe qu'après l'expulsion des spermatozoïdes et dure peu.

Dans tous les cas, le tissu interstitiel subit une *régression importante au moment de la poussée maxima de spermatogénèse*. Il y a *résorption des réserves qui y sont accumulées* quand la spermatogénèse fonctionne activement. Les lipoïdes phosphorées diminuent de quantité et sont remplacés par des graisses neutres.

IV. — Cytologie (1).

Les cellules mères indifférentes. — Chez les Batraciens, ces éléments de très belle taille, très caractéristiques, sont un objet de choix pour l'étude cytologique. Je m'en suis servi pour essayer de résoudre quelques questions.

La forme du noyau varie d'une espèce à l'autre au point qu'elle permet le diagnostic de l'espèce. Généralement multilobé (Bufo, Triton), ce noyau peut atteindre la forme sphérique (Rana esculenta) ou bien être formé de lobes si nombreux que les images sont à peine déchiffrables. (Hyla, Bufo).

Dans une espèce donnée, il y a des variations de la forme du noyau suivant les conditions et les saisons. Chaque fois que les échanges sont actifs (abaissement probable de la tension superficielle), l'aspect multilobé s'exagère ; mais ces variations se font autour d'un type moyen qui caractérise l'espèce, soit parce que la tension superficielle du noyau par rapport au cytoplasme a une valeur moyenne caractéristique de chaque espèce, soit pour des causes plus complexes, comme en témoignent les variations spécifiques d'aspect et de répartition des nucléoles.

Cette forme nucléaire caractéristique permet de suivre chez les Batraciens, avec certitude, l'évolution des cellules sexuelles primordiales, ce qu'on ne peut faire dans les autres groupes. C'est un objet de choix à cet égard.

Le centrosome est particulièrement intéressant à étudier dans son aspect et sa situation à cause des grandes variations du noyau. Selon le schéma établi par M. Heidenhain, il tend toujours à occuper le centre du cytoplasme, abstraction faite du noyau. Il occupe effectivement ce centre si la forme du noyau le lui permet. Si le noyau est sphérique, le centrosome le repousse un peu latéralement dans une situation qui mesure la force respective qui les pousse l'un et l'autre vers le centre du cytoplasme. Les cellules anormales plurinucléées ou à centrosomes géants illustrent ce schéma d'une façon particulièrement nette et en donnent toutes les variantes.

Fréquemment, le centrosome se déplace et quittant sa situation d'équi-

(1) Les clichés des figures qui illustraient ce travail déjà ancien ont été perdus, d'où l'impossibilité de les reproduire ici. Pour cette raison, je l'ai analysé un peu plus longuement que les autres.

libre normal devient plus ou moins périphérique, à mesure que le noyau tend à reprendre une situation de plus en plus exactement centrale. Ces déplacements du centrosome paraissent représenter le stade initial d'une évolution oviforme des gonocytes, évolution que nous étudierons plus loin.

J'étudie avec soin les aspects anormaux du centrosome, difficiles d'ailleurs à interpréter dans le détail.

Mitochondries. — Le cytoplasme renferme des mitochondries granuleuses décrites par Benda. Le centrosome exerce sur elles, même en dehors de toute division, tantôt une action attractive (alors elles se groupent en un corps mitochondrial compact), tantôt une action répulsive, d'où des formes en halos concentriques, en croissants, etc. Lorsque le centrosome exerce une telle action répulsive, il est entouré d'irradiations visibles. Je pense que le fait de *la variation du sens de l'action du centrosome* est extrêmement important et peut servir à interpréter tous les phénomènes de la mitose.

A côté des mitochondries granuleuses, il persiste toujours (comme l'a vu G. Lévi), des chondriocontes dont le rôle paraît être de régénérer les grains qui ont certainement une évolution définie et limitée, comme cela est certain dans la cellule intestinale et comme il résulte de l'évolution ultérieure. Il existe aussi des corps colorables comme les nucléoles qui paraissent provenir de nucléoles expulsés aux périodes d'abaissement de tension nucléaire.

Evolution oviforme. — Chez tous les Batraciens, même adultes, mais surtout chez certaines espèces, *les spermatogonies peuvent subir une évolution oviforme et aboutir à la production d'ovocytes* en tout semblables à ceux de la femelle. Cette évolution se produit surtout aux moments où la spermatogénèse est nulle ou moins active. Le plus souvent, elle aboutit à la production de cellules ayant tous les caractères des ovocytes et qui ne dégénèrent que lentement.

Ce fait extrêmement important prouve que *les cellules mères sont sexuellement indifférentes* et que le déterminisme cyto-sexuel est extrinsèque et non interne. Cette idée est encore appuyée par l'observation que dans les expériences de régénération testiculaire, on provoque souvent en abondance la formation d'ovocytes caractéristiques (*fig. 7*).

Les cellules oviformes paraissent homologues des grandes cellules germinative des Vertébrés supérieurs.

L'évolution oviforme est marquée par une série de faits cytologiques intéressants : excentricité du centrosome, formation de chromosomes plumeux, régression des mitochondries granuleuses, formation de filaments pointus agglomérés (probablement *pro parte*, ce que Bouin et Garnier ont décrit comme ergastoplasme). Souvent, au début de leur évolution, elles dégénèrent à la suite de mitoses multipolaires.

Les cas dits d'*hermaphrodisme accidentel* ne représentent pour la plupart qu'une évolution oviforme temporairement excessive. L'organe de Bidder du Crapaud est un cas d'évolution oviforme permanente localisée à une partie de l'ébauche génitale dédoublée. Son extirpation n'entraîne aucun accident. (Les expériences de Ponse ont depuis vérifié cette manière de voir.)

Etude de la mitose sur les sexuelles primordiales. — Ces éléments très favorables ont déjà servi à de nombreuses études sur la karyokinèse, c'est le type sur lequel Flemming et Meves ont basé la description classique de la division indirecte. Je reprends cette étude à la lumière des quelques faits nouveaux connus et des critiques fondées adressées dans ce travail et les précédents aux structures nucléaires classiquement décrites. J'utilise aussi les recoupements qui résultent de l'examen d'espèces différentes où les dispositions cytologiques sont également différentes.

Il faut bien admettre que les chromosomes sont néoformés à chaque mitose. Se forment-ils comme l'explique Della Valle par une sorte de cristallisation et leurs propriétés se ramènent-elles à celles de cristaux fluents? Il est certain que l'explication purement physique de Della Valle est plus approchée de la vérité que les explications morphologiques courantes. Cependant, elle n'est pas strictement conforme aux faits cytologiques. Il est certain que tout ce qui est dans le noyau se concentre pour former les chromosomes ; il est certain que leur raccourcissement est un phénomène purement physique, mais le début de leur formation paraît plus complexe à cause de l'existence de nucléoles qui se divisent de façon compliquée et interviennent dans le premier arrangement de la chromatine.

Le fuseau achromatique est d'origine centrosomienne ; c'est une sorte de coagulation du cytoplasme qui part des centrosomes, s'étend entre eux. Le fuseau s'accroît ensuite dans toute son étendue. Un grand nombre de faits montrent que les filaments du fuseau et de l'aster ont une *consistance plus solide* que celle du cytoplasme ambiant.

On voit que j'utilise chaque fois que je le puis les explications physiques.

La métaphase. — Les images si curieuses de la métaphase s'expliquent jusque dans le détail si l'on admet que, dès la disparition de la membrane nucléaire (c'est-à-dire dès que le noyau et le cytoplasme cessent de former une phase distincte), les chromosomes sont soumis individuellement aux actions qui s'exerçaient sur le noyau pris dans son ensemble et qui sont : 1° répulsion vers le centre du cytoplasme ; 2° répulsion par les centrosomes. L'aspect de couronne est dû à la résistance du fuseau central qui empêche les chromosomes de grande taille de passer entre les fibres du fuseau ; chez les espèces à petits chromosomes, il y a une plaque et non une couronne équatoriale, parce que les chromosomes sont plus petits que les intervalles entre les fibres fusoriales.



Fig. 8. — Mitoses rapides sans cloisonnement dans le testicule d'Alytes.

Le moment de la fissuration longitudinale des chromosomes est variable et d'ailleurs indépendant des autres phénomènes.

L'anaphase et la télophase. — Il faut admettre qu'à l'anaphase *l'action des centrosomes change brusquement de sens*, ce qui est conforme à ce qu'on voit en étudiant la cellule au repos. Ils perdent alors très vite leurs

irradiations astériennes (qu'ils n'ont jamais dans la cellule au repos lorsqu'ils attirent les mitochondries). Cela suffit à expliquer les images cytologiques jusque dans leurs plus menus détails. Le fuseau continue à s'accroître jusqu'à la télophase comme l'ont vu Flemming et la plupart des auteurs, mais sa consistance diminue.

La rotation télophasique des centres est constante et reste d'ailleurs inexpliquée mécaniquement.

Mitoses anormales. — Certaines espèces (Rana esculenta, Bombinator). fournissent un matériel de choix pour l'étude des mitoses anormales, qui y sont très nombreuses. Les mitoses multipolaires fréquentes montrent nettement qu'on ne peut, comme l'ont fait certaines explications électro-colloïdales, affecter les centres de charges électriques de signes contraires. Les divers centres d'une mitose multipolaire sont de même signe, mais ils ont nettement une puissance très différente. Cette différence se manifeste à la métaphase par un pouvoir répulsif différent, à l'anaphase par une attraction plus ou moins intense. Ces mitoses sont justiciables des explications données plus haut pour les mitoses normales. Le nombre des chromosomes y est fort variable. On saisit particulièrement ici l'indépendance entre les phénomènes qui se passent dans les chromosmes et ceux dont le fuseau est le siège

Dans certaines divisions rapides de spermatocytes le cloisonnement est en retard sur les phénomènes nucléaires. On trouve alors des images comme celles signalées par Henneguy dans le parablaste de la truite qui montrent l'action d'un pôle de mitose sur les chromosomes de la mitose voisine. Cette action se montre bien répulsive à la métaphase, et attractive à l'anaphase.

V. — Etude de la spermatogénèse.

Spermatogonies de 2e ordre. — Je distingue avec Jannsens les cellules-mères primitives et les spermatogonies groupées en amas dont les noyaux sont toujours moins lobés. Ces derniers éléments ne sont pas des cellules indifférentes au point de vue sexuel comme les premiers, leur évolution mâle est désormais irrévocable. Leur cytologie n'a d'ailleurs rien de particulier.

Spermatocytes et réduction chromatique. — J'examine sur l'ensemble des espèces que je possède cette question tant étudiée et si peu claire sur laquelle chaque auteur possède presque une théorie propre, toutes ces théories ayant d'ailleurs un point commun : c'est qu'elles sont basées sur des images cytologiques insuffisamment critiquées.

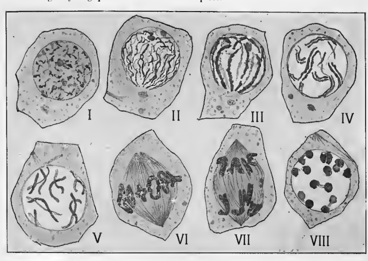


Fig 9. — I à V, Stade de la formation des dyades chromosomiques chez la Salamandre ; VI et VII, Première mitose de maturation chez la Salamandre ; VIII, Dyades courtes chez la Grenouille.

Il se forme bien dans les spermatocytes une sorte de spirème fin qui s'oriente vers le centrosome d'un côté pendant que de l'autre côté persiste une sorte de nucléole. Ce spirème s'épaissit ensuite, non pas brusquement (par accolement longitudinal), ainsi que le veulent la plupart des théories, mais *progressivement* par un phénomène qui est vraisemblablement purement physique comme le raccourcissement dans les autres mitoses. Seulement ici cette prophase est *extraordinairement lente*. Le nombre des chromosomes est bien moitié du nombre normal. Ils se clivent longitudinalement

et le raccourcissement continue. Ce raccourcissement varie suivant les espèces : il dure peu chez les Tritons, le Bombinator, et la métaphase arrive alors qu'ils sont encore longs. Il dure longtemps chez Rana esculenta, Alytes, et les chromosomes arrivent à la forme d'équilibre : la sphère. Lorsqu'on a

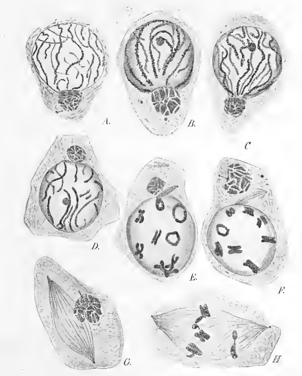


Fig. 10. — Formation des chromosomes des spermatocytes de premier ordre du Discoglosse et destinée du gros centrosome muqueux (idiozome) pendant la première mitose de maturation.

étudié les espèces à chromosomes sphérulaires, on a cru à une division transversale. La comparaison d'espèces diverses ne laisse aucun doute, une telle division n'existe pas. Je me rallie donc sur ce point à l'opinion de Meves.

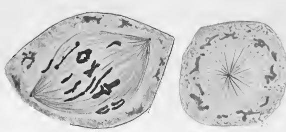


Fig. 11. — Première mitose de maturation chez le Discoglosse (fragmentation du centrosome muco\"ide).

Le raccourcissement peut varier dans une même espèce, selon les conditions : spermatogénèse active ou spermatogénèse ralentie. Il peut varier même dans un même noyau pour les divers chromosomes, les uns se trouvant en retard sur les autres, ce qui explique naturellement les différences



Fig. 12. — Deuxième mitose de maturation chez le Discoglosse : division des centrioles aux sommets du fuseau.

de forme auxquelles on a attribué tant d'importance. *La deuxième mitose* de maturation diffère de la première surtout par *l'extrême rapidité* de la prophase, mais on y peut observer aussi une division longitudinale anaphasique des chromosomes.

La quantité de chromatine n'a pas l'importance qu'on lui attribue car, dans la même espèce, la taille des spermatocytes peut varier du simple au double. Il n'est nullement certain que les mitoses multipolaires fréquentes chez certaines espèces soient constamment dégénératives et elles donnent des produits de taille très inégale. De plus, les noyaux des spermatides subissent chez certaines espèces un accroissement qui les rend plus gros que les noyaux ordinaires (Discoglosse).

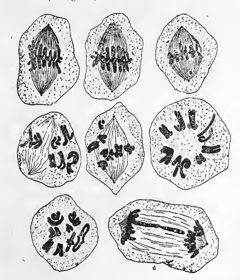


Fig. 13. — Variabilité de formes des chromosomes chez le Triton alpestre. Dans la dernière figure, on voit un chromosome du type de ceux qu'on décrit parfois comme chromosome accessoire, mais on ne le retrouve pas dans les autres images.

Théories de la réduction chromatique. — J'examine les diverses théories de la réduction et j'en fais la critique basée sur les faits.

Il faut repousser d'abord toutes les explications qui comportent la

nécessité d'une division transversale contraire aux faits ; celles qui s'accommodent d'une division longitudinale comportent d'autres difficultés : on ne peut admettre qu'il y ait une conjugaison longitudinale des chromosomes. On constate seulement que, dès les spermatocytes, le nombre des chromosomes apparaît d'emblée réduit de moitié et on a l'impression que cette réduction succède à un *profond remaniement physico-chimique de la chromatine*. Il est nécessaire de ne pas perdre de vue qu'il y a deux mitoses et que la plupart des théories n'en utilisent qu'une seule pour leur explication, alors que les faits montrent que les deux mitoses sont très analogues, différant surtout par leur vitesse : la première étant extrêmement lente et la seconde étant très rapide. Il faudrait chercher l'explication physique des faits cytologiques, et non essayer d'accommoder ces faits aux théories de l'hérédité. Je me rallie en somme à une explication voisine de celles de Meves et de Regaud.

L'individualité des chromosomes. — Cette théorie ne résiste pas à la critique et à l'examen impartial des faits. Elle comporte la nécessité d'une structure du noyau au repos, qu'on ne peut démontrer, et contre la réalité de laquelle j'ai donné de nombreux arguments ici et dans divers autres travaux. La méthode de micro-dissection de Chambers m'a, depuis, donné raison. Un travail récent de J. Morita, fait dans mon laboratoire, sur les Orthoptères — objet d'étude classique des auteurs américains qui défendent l'individualité des chromosomes — montre jusqu'à l'évidence que ce nombre varie irrégulièrement. Cette idée qui paraissait révolutionnaire il y a quinze ans, compte aujourd'hui de nombreux défenseurs parmi les cytologistes.

Le chromosome accessoire déterminant le sexe. Je m'élève contre l'idée qu'un chromosome accessoire détermine le sexe, au moins chez les Vertébrés.

Cette théorie s'est développée par un abus évident de la morphologie et une insuffisance certaine de critique des images cytologiques. Les images données, sauf de rares exceptions, se rapportent à des nucléoles ou à des chromosomes qui sont en retard ou en avance dans leur formation ou leur raccourcissement. On n'a prouvé qu'un chromosome passe seulement dans deux des quatre spermatides que sur un petit nombre d'objets très spéciaux

(Insectes, Orthoptères). Les chromosomes certainement spéciaux (Scutigera) se divisent aux deux mitoses. Enfin, on retrouve chez les animaux hermaphrodites des images identiques à celles décrites comme chromosomes spéciaux déterminant le sexe.

Le fait de l'évolution oviforme des cellules mères du testicule montre d'ailleurs que le déterminisme cyto-sexuel n'est pas endocellulaire. Le travail de J. Morita établissant qu'il y a des variations irrégulières des chromosomes chez les Orthoptères eux-mêmes atteint gravement la théorie du chromosome déterminant le sexe.

VI. — Formation des spermies *(Spermiogénèse)*.

L'étude de la formation des spermatozoïdes est l'un des phénomènes cytologiques les plus captivants à étudier, à cause de la sériation sûre des stades, de la forme cellulaire précise et le plus souvent rigoureusement spécifique à laquelle on aboutit. On obtient par cette étude une série de renseignements de valeur tout à fait générale.

Une longue partie de mon travail est consacrée à cette étude. Je montre que dans la spermatide, le centrosome se dédouble en deux portions comprenant chacune un double corpuscule central (l'existence d'une condensation autour de ce corpuscule est contingente). L'un des diplosomes devient superficiel et forme le flagelle par le processus étudié par Meves et Hermann ; l'autre forme l'acrosome par un processus qui n'est pas extrêmement différent dans son essence : cet acrosome est en effet une sorte de cil immobile plus ou moins complexe et qu'on pourrait comparer aux cils sensoriels.

Entre les deux groupes corpusculaires appliqués sur le noyau se développe un bâtonnet qui traverse le noyau, puis se tord en hélice, entraînant le noyau dans sa torsion. Les déformations du noyau sont passives : les centrosomes et ce bâtonnet en sont les agents actifs. Ce bâtonnet existe chez toutes les espèces, même celles dont le noyau n'a pas à la fin une forme spiroïde. Il n'a dans ces cas qu'une existence transitoire.

Ces faits sont établis non seulement par la sériation des stades selon

les méthodes habituelles, mais par l'étude des formes anormales qui réalisent des « possibles » intéressants à connaître et susceptibles d'éclairer l'évolution normale, et surtout par la comparaison des diverses espèces où les spermatozoïdes ont des formes très variées qui réalisent ainsi autant de conditions nouvelles, qui permettent de distinguer le phénomène général des variations spécifiques. Ces faits ont d'ailleurs été vérifiés depuis par

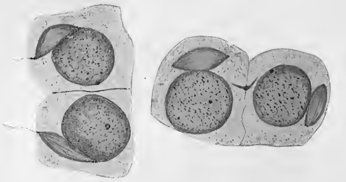


Fig. 15. — Début de l'évolution des spermatides chez le Discoglosse. Etirement en fuseau de la masse du centrosome entre les deux groupes de corpuscules centraux et formation du flagelle.

divers auteurs dans d'autres groupes zoologiques (par ex. Schitz) et ils paraissent très généraux.

Quelques expériences biologiques sur les conditions et la durée du mouvement des spermatozoïdes normaux ou brisés montrent que ces spermatozoïdes ont un mouvement de durée très limitée. Tout l'essentiel de l'appareil de mouvement est contenu dans la queue : la gaîne mitochondriale de la queue semble représenter le matériel consommé par le travail fourni. Le mouvement semble durer d'autant plus que la gaîne mitochondriale est plus importante.

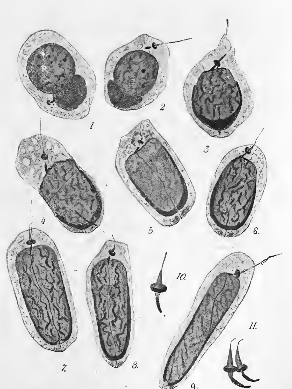


Fig. 14. — Transformation des spermatides en spermatozoïdes chez le Discoglosse. Les fig. 3, 6, 7, 8, montrent la réapparition des chromosomes; les figures 5, 7, 8, le filament axial dont on voit la torsion fig. 9; 10 et 11, montrant le détail du groupe centriolaire distal.

Éléments accessoires du testicule.

Les cellules de Sertoli sont favorables pour étudier divers phénomènes cytobiologiques ; phagocytose des spermatozoïdes, après l'expulsion de la

plupart d'entre eux, développement temporaire de l'appareil mitochondrial. Je ne puis entrer ici dans le détail de cette étude.

Les cellules adipeuses temporaires des Urodèles, qui constituent une masse limitée, m'ont servi à étudier le gonflement d'une cellule qui avait auparavant l'aspect conjonctif et se met subitement à élaborer des enclaves. L'homologie de ces éléments avec le tissu interstitiel des Anoures n'est pas

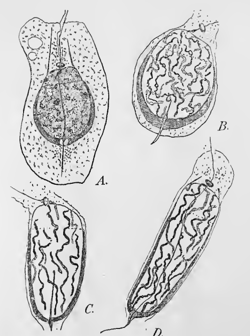


Fig. 18. — Formation des spermatozoïdes du Discoglosse. (B, C, D, réapparition des chromosomes en A, groupement des mitochondries autour de l'acrosome comme autour de la base du flagelle.)

douteuse. Seulement ces cellules sont ici localisées en une sorte de corps jaune testiculaire que je compare au corps jaune ovarien.

Le tissu interstitiel. — J'étudie soigneusement son évolution annuelle

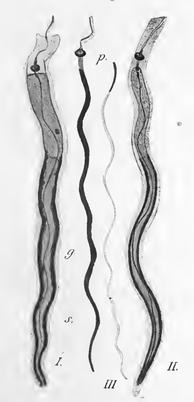


Fig. 19. — Stades d'allongement et de torsion des spermatozoïdes du Discoglosse (torsion du filament axile).

chez plusieurs espèces, et j'établis des graphiques destinés à montrer s'il y a coïncidence ou discordance entre quelque phénomène de l'évolution du tissu interstitiel et l'époque de l'accouplement, d'une part, la spermatogénèse d'autre part.

Les relations entre l'évolution du tissu interstitiel et la période d'accouplement sont variables d'une espèce à l'autre. *Jamais rien de remarquable ne se passe dans ce tissu à l'époque de l'accouplement.* Chez certaines espèces, *il est presque absent* à ce moment (1).

La relation *entre le tissu interstitiel et la spermatogénèse est au contraire constante* chez toutes les espèces, quel que soit le type d'évolution : le tissu interstitiel régresse nettement lors de la poussée principale de spermatogénèse. On doit admettre que les matériaux que ce tissu renfermait sont utilisés pour la formation des cellules sexuelles.

Chez Rana esculenta, particulièrement étudiée, les graisses interstitielles riches en phosphore lécithique diminuent de quantité lors de la poussée de spermatogénèse, et il ne reste enfin que des *graisses neutres*. On saisit ici que cette réserve de phosphore est utilisée pendant la spermatogénèse à l'élaboration des nucléines.

Le rôle du tissu interstitiel sur les caractères sexuels secondaires et la période de rut *n'est démontré par rien* et ne peut être d'ailleurs démontré par une étude purement morphologique. Je reprendrai cette question en un autre chapitre, à propos d'autres recherches.

Les voies excrétrices du sperme. L'épithélium est le siège de phénomènes de ciliation temporaire dont je me suis servi pour une contribution à l'étude de la formation des cils.

Les cellules panciciliées ont tantôt des corpuscules basaux distincts à la base des cils, tantôt une masse confuse analogue au centrosome. Elles peuvent se transformer en cellules secrétoires.

(1) (Ces propositions discutées par ARON (qui en a établi des graphiques différents des miens, mais en appelant d'un autre nom ce que j'appelle présperматogénèse — ce qui fait qu'en ramenant ses graphiques à la même terminologie, ils sont en réalité semblables aux miens —) sont confirmés par les auteurs qui ont étudié les Urodèles (Humphrey) et par l'étude expérimentale.

Les faits apportés par l'étude du discoglosse.

J'ai repris, en 1923, cette étude de la spermatogénèse sur un Batracien de la zone méditerranéenne : le Discoglosse, connu depuis Ballowitz, parce que c'est l'animal qui présente les plus grands spermatozoïdes.

Cette étude m'a permis de confirmer la plupart des faits que j'avais exposés antérieurement et d'en découvrir quelques autres.

On peut sur cet objet, étudier commodément le corps appelé idiozome (Meves), qui n'est qu'un aspect particulier du centrosome. On peut constater qu'il se fragmente pendant la mitose pour se rétablir ensuite.

Lors de la formation des spermatides il s'étire entre les deux centrioles rendant évidente la formation de l'acrosome aux dépens d'un centriole que j'avais décrite ailleurs, et montrant bien que les phénomènes de spermatogénèse équivalent à une mitose modifiée.

Pendant l'allongement de la tête, la formation du filament axile spiroïde aux dépens des corpuscules centraux, du capuchon aux dépens du centrosome est particulièrement évidente.

L'acrosome long et fin se tord en spirale avec le filament axial par un phénomène qui se retrouve chez tous les Vertébrés, et, comme il se prolonge ici en dehors du noyau, il s'implante profondément dans le cytoplasme des cellules de Sertoli, entraînant dans sa torsion le noyau de celles-ci.

La différenciation caractéristique de ces éléments n'apparaît d'ailleurs que quand l'acrosome a pénétré dans leur cytoplasme. Elle est déterminée par lui, ce que démontre toute une série de faits de cytologie comparée.

Dans le noyau spermatique, réapparaissent des chromosomes qu'on peut compter : leur nombre est bien réduit de moitié, conformément aux théories de l'hérédité. Cette réaparition des chromosomes après un stade de repos confirme encore que la spermiogénèse est une mitose imparfaite.

Je m'efforce ensuite, passant en revue la spermatogénèse des Reptiles et des Mammifères et me servant des observations antérieures, de dégager les phénomènes généraux : existence de deux groupes de centrioles dont

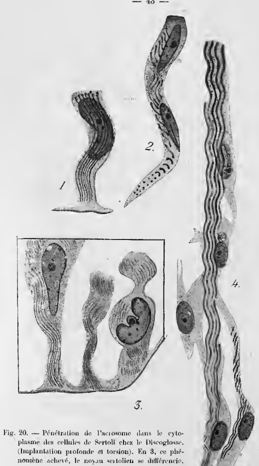


Fig. 20. — Pénétration de l'acrosome dans le cytoplasme des cellules de Sertoli chez le Discoglosse. (Implantation profonde et torsion). En 3, ce phénomène achevé, le noyau sertolien se différencie.

l'un donne l'acrosome, l'autre la queue ; existence du filament axile et sa torsion.

Le centrosome mucoïde ou idiozome n'existe sous cet aspect que chez les espèces où le spermatozoïde est pourvu d'un gros capuchon (type Cobaye). Il est très petit quand l'acrosome est réduit (Homme, Viscache). Ce n'est que la préparation dès le spermatocyte de cet organe du spermatozoïde : le capuchon.

Les cellules de Sertoli n'existent différenciées que dans les espèces où l'acrosome est bien développé.

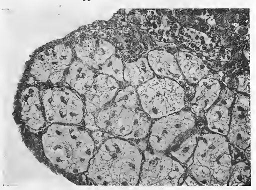


Fig. 16. — Corps jaune testiculaire du Triton.

La fasciculation des spermies dépend aussi de l'acrosome. Elle est confuse ou inexistante quand l'acrosome est petit ou nul, très nette quand il est bien développé.

La quantité de chromatine renfermée dans un spermatozoïde — relativement au volume d'un noyau ordinaire — est très variable.

*
* *

Au demeurant, la forme particulière de chaque spermatozoïde est spécifique, ou au moins caractéristique d'un groupe.

On peut se servir de cette forme pour déterminer les affinités des espèces. Ainsi, un Edenté très spécial : le Pangolin, qui possède des spermatozoïdes reptiliens comme les Monotrèmes, ce qui ne se trouve chez aucun Mammifère, se rapproche aussi des Reptiles par ses écailles et quelques caractères ostéologiques.

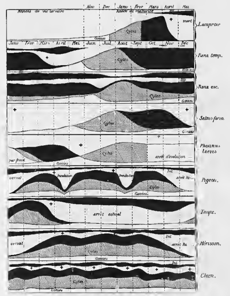


Fig. 17. — Evolution annuelle de la spermatogénèse, des caractères sexuels secondaires et du tissu interstitiel chez divers Vertébrés. (Les croix indiquent les périodes d'accouplement.)

OVOGÉNÈSE. — OVAIRE

Observations cytologiques sur les ovocytes des Poissons

(En collaboration avec Pierre Gley.)

Archives d'anatomie microscopique, 1915. 35 pages, 1 planche, 42 fig.

Appareil reticulé dans l'œuf des Poissons

(Démonstration au Congrès des Anatomistes, 1920).

Les ovocytes des Poissons présentent pendant leur accroissement une série d'aspects qu'il est difficile de sérier à cause des importantes variations individuelles.

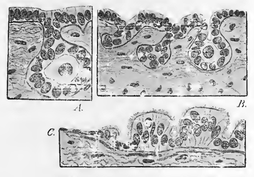


Fig. 21. — A, B, épithélium ovarien formant des invaginations chez un sélacien; C, Epithélium ovarien cilié à sa période de repos.

Nous avons étudié un très grand nombre d'espèces afin de pouvoir nous rendre compte de ce qui est général ; de plus, nous avons commencé une expérimentation qui nous a donné quelques renseignements importants.

Les ovocytes se régénèrent annuellement chez tous les Poissons aux dépens de l'épithélium germinatif de l'ovaire qui produit en une saison déterminée des invaginations productrices d'ovocytes analogues aux cordons de Pflüger des Mammifères.

Les choses sont très différentes chez les Sélaciens de ce qu'on trouve chez les autres Poissons.

Les Sélaciens se rapprochent par la structure de leurs œufs des Vertébrés supérieurs. Il y a dans leur ovaire de *véritables corps jaunes* après la ponte, et cela seulement chez les espèces vivipares.

Les ovocytes des Dipneustes sont assez analogues à ceux des Poissons osseux. Les Ganoïdes se séparent par une disposition très particulière de la zone pellucide, bien que ressemblant par ailleurs aux Téléostéens. Tous ces faits ont une certaine importance taxinomique et s'accordent avec les notions de l'anatomie comparée.

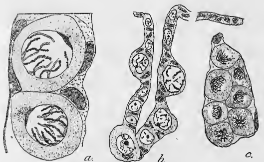


Fig. 22. — Formation des ovocytes au cours de la régénération annuelle chez Zeus faber.

Pour bien apprécier la valeur des images cytologiques, il faut tenir compte des conditions physiologiques, notamment de celles qui peuvent créer un anabolisme plus ou moins actif des œufs. Lorsque le métabolisme ovulaire est arrêté ou ralenti (il peut l'être par le jeûne, par l'arrêt d'évolution ovarienne chez un jeune animal, par la présence de gros œufs qui arrêtent l'évolution des petits), on observe des images spéciales. Le jeûne peut provoquer un catabolisme qui n'est pas toujours fatal aux œufs et n'entraîne pas obligatoirement leur dégénérescence.

Le fait cytologique le plus remarquable que nous ayions enregistré est l'existence d'un appareil filamenteux tout particulier qui se développe autour du centrosome et envahit le cytoplasme. Ces filaments anastomosés, de calibre inégal, sont différents des mitochondries et analogues à leur début aux central-kapseln, mais ce sont des central-kapseln qui ont pris un développement considérable. L'objet est d'ailleurs très favorable pour leur étude.

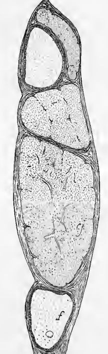


Fig. 23. — Ovaire de Torpedo marmorata peu après la ponte. *F*, follicules jeunes; *Cj*, corps jaunes. (Ces corps jaunes n'existent que chez les sélaciens vivipares et non chez les ovipares, ce qui est une démonstration par l'anatomie comparée du rôle du corps jaune dans la fixation des œufs.

Les canalicules de Holmgren bien visibles ici se montrent généralement indépendants des filaments.

Nous avons recherché et trouvé cet appareil plus ou moins nettement visible dans les œufs de Vertébrés très divers. Son existence est assez générale. Mais il ne faut pas le confondre avec les mitochondries.

Le centrosome des œufs a une structure complexe et une évolution singulière. Repoussé peu à peu à la périphérie de la cellule avec l'appareil filamenteux qui en dépend, par le développement de couches endoplasmiques nouvelles, il semble y dégénérer. Cependant un nouveau centrosome apparaîtra plus tard près du noyau avec une morphologie toute nouvelle. Ces faits sont contraires à l'idée de la permanence du centrosome.

La zone pellucide des œufs est située entre l'œuf et les cellules folliculeuses chez les Téléostéens. Elle est extérieure aux cellules

folliculeuses chez les Ganoïdes. Elle présente parfois de curieuses différenciations polaires (Blennies, Lamproie) qui marquent de façon très précise

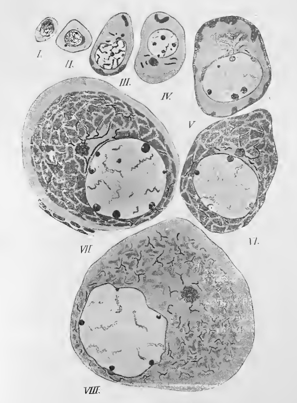


Fig. 24. — Stades successifs de l'évolution de l'appareil filamenteux dérivé du centralkapseln dans l'ovocyte du Poisson-Chat.

l'axe organique de l'œuf et par conséquent la symétrie du futur embryon qui se trouve ainsi déterminée de manière très précoce.

La zone pellucide doit d'ailleurs être homologuée à une bordure en brosse, dont elle a les caractères aussi bien microchimiques que morphologiques et physiologiques.

Les faits principaux tirés de la cytologie de l'ovaire des Poissons sont étendus aux Mammifères par l'étude de très nombreuses espèces dont je possède des préparations.

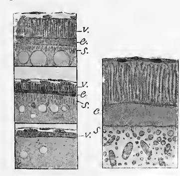


Fig. 25. — Formation de la coque (zone pellucide) d'un œuf de Poisson.

Un travail sur l'anatomie comparée des ovaires dans ce groupe commencé depuis longtemps m'a permis d'isoler quelques faits caractéristiques de l'évolution de l'ovaire de la Jument.

Structure de l'ovaire de la Jument et son cycle évolutif en dehors de la gestation.

(C. R. Soc. de Biologie, novembre 1923).

(En collaboration avec Seaborn).

Indépendamment de faits physiologiques tels que l'activité du liquide

folliculaire sur les phénomènes du rut sur lesquels je reviendrai ailleurs. cette note examine une série de faits de l'évolution morphologique de l'ovaire sur cet animal favorable.

Une étude soigneusement sériée montre notamment que le follicule

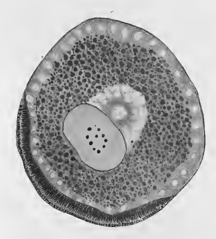


Fig. 26. — Ovocytes de Blennie (avril). Centrosome de deuxième génération au pôle opposé à l'appareil filamenteux. (Polarité précoce de l'ovocyte.)

(ici très gros) se gonfle surtout dans les derniers jours qui précèdent le rut, que sa rupture ne se produit pas brutalement, mais par la transformation lutéinique d'un point de la paroi. Ce point de rupture est d'ailleurs prédéterminé.

Pendant la période de rut, l'ovaire double de poids et le liquide folliculeux (ici jaune citrin) est abondamment résorbé par les lymphatiques

qui sont aisément visibles à cause de leur disposition particulière sur cet animal, où ils sont superficiels.

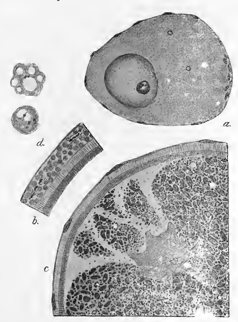


Fig. 27. — Ovocytes de Lamproie. *a*, ovocyte très jeune avec différenciation polaire précoce des cellules folliculeuses; *b*, coque au pôle vitellin (différenciation muqueuse des cellules folliculeuses); *c*, pôle animal du même œuf (pas de différenciation muqueuse des cellules folliculleuses); *d*, nucléoles vacuolaires. C'est encore un exemple de polarité précoce de l'ovocyte.

CYTOLOGIE GÉNÉRALE

ÉTUDE DU NOYAU,

DE SA STRUCTURE ET DE SA FORME.

Cette étude se trouve faite çà et là dans les ouvrages précités et dans

Observations on the shape of the Nucleus and its determination

(En collaboration avec H. Carleton).

30 pages, 2 planches, 11 figures (Quaterly journal of Microscopical Science) Vol. 65, 1921.

L'un des premiers avec Tellyesnicky, j'ai montré que les structures du noyau au repos étaient des artefacts. Cela ressort : 1° de l'étude des cellules vivantes : on ne voit pas de structure.

2° De la variabilité des aspects des noyaux d'une même cellule fixée avec des réactifs divers.

Cette notion est aujourd'hui adoptée par la plupart des cytologistes français et par un grand nombre de cytologistes étrangers.

Mais les noyaux ont une forme souvent bien précise. Nous avons recherché, avec Carleton, dans toutes sortes de cellules animales, des formes nucléaires spéciales ou singulières, et nous avons examiné avec soin quelles pouvaient être les causes de ces formes dans chaque cas particulier.

L'abaissement de la tension superficielle (si couramment invoqué) joue certainement un rôle dans quelques cas où la forme du noyau se modifie sans que la disposition de l'appareil nucléolaire change. On constate alors le plus souvent que le milieu cytoplasmique est modifié au moment où apparaît la forme nucléaire qui correspond d'ailleurs assez exactement aux aspects qu'on obtient en abaissant la tension d'une goutte par modification du milieu.

Le plus souvent cependant, les déformations nucléaires sont dues à

la pression et à l'empreinte de parties différenciées relativement solides du cytoplasme : on peut saisir le rôle des tonofibrilles, des rayons de l'aster, des membranes Z du muscle strié. Ces faits indiquent une liquidité relative du noyau : fait vérifié depuis par Chambers avec sa méthode de microdissection.

La forme de la cellule influe sur celle du noyau : on s'en rend bien compte en fixant un épithélium intestinal dans des conditions de disten-

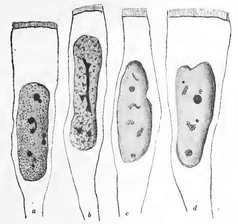


Fig. 28. — Variation de la structure du noyau d'une même cellule épithéliale de l'intestin, fixée par des réactifs divers.

sion diverses. Le noyau s'allonge en même temps que le corps cellulaire ; ce fait donne des renseignements précieux sur les conditions de la statique cellulaire.

Reste enfin une série importante de noyaux de formes bizarres qui paraissent fixés dans cette forme par des replis de la membrane nucléaire qui auraient une certaine solidité et une certaine stabilité comme on le voit sur des dissociations à frais. Quelques exemples montrent que ces replis

ont été probablement déterminés à l'origine par des conditions mécaniques, puis qu'ils se sont fixés et solidifiés. Ce sont les réseaux périnucléaires décrits par les élèves de Cajal.

Il est à remarquer que les nucléoles ont une disposition qui est en rapport avec les formes spéciales du noyau et qu'ils sont notamment en connexion avec les replis de la membrane.

Quelques noyaux de forme très définie et très stable paraissent renfermer un appareil de soutien spécial comparable à celui que j'ai étudié dans les spermatides des Batraciens.

BIOLOGIE CELLULAIRE

Il n'y a plus aujourd'hui de découverte importante à faire en histologie morphologique. On a pu, jusqu'à ces derniers temps, préciser quelques détails de cytologie, mais on est arrivé à la limite où les artifices de préparation se distinguent mal des structures réelles. Au contraire, une voie nouvelle est offerte aux chercheurs dans la biologie cellulaire et la physiologie des tissus. Là, presque tout est à faire, les méthodes même sont à créer, mais de ce côté s'offre une moisson de faits infiniment plus intéressants pour le physiologiste et le médecin que les détails structuraux. C'est de ce côté que mon activité tend de plus en plus à s'orienter.

ÉTUDE GÉNÉRALE DES CULTURES DE TISSUS

Sur les phénoménes cytologiques qui s'observent dsns les tissus cultivés en dehors de l'organisme. Tissus épithéliaux et tissus glandulaires
(Note préliminaire.) (C. R. Société de Biologie, juin 1912).

Survie ds spermatozoïdes en dehors de l'organisme
(C. R. Société de Biologie, janvier 1913).

Ls survie et les cultures de tissus en dehors de l'organisme
Les résultats qu'on psut espérer de l'emploi de cette méthode pour les recherches biologiques et pathologiques
(Le Mouvement Médical, 1913, 28 colonnes, 15 fig.).

La dédifférenciation des tissus cultivés en dehors de l'organisme
(*Bibliographie anatomique*, 22 pages, 17 fig., 1913).

La présence d'un tissu sntagoniste maintient la différenciation d'un tissu cultivé en dehors de l'organisme
(C. R. Société de Biologie, 10 janvier 1914).

Réapparition de la prolifération sctive dans des tissus d'animaux adultes cultivés en dehors de l'organisme
(C. R. Société de Biologie, décembre 1913).

Nouvelles observations de réapparition de la prolifération dans des tissus adultes cultivés en dehors de l'organisme

(C. R. Société de Biologie, 20 décembre 1913).

Quelques résultats de la méthode des cultures de tissus en dehors de l'organisme

(La Presse médicale, 31 janvier 1914, 18 pages, 5 fig.).

Quelques nouveaux résultats de la méthode des cultures de tissus en dehors de l'organisme

(Revue scientifique, 20 mars 1914, 10 pages).

Cultures de tissus en milieux étrangers. — Cultures de cancers. — Différence entre les phénomènes observés dans les cultures et ceux observés dans les greffes

(C. R. Académie de Médecine, 1914, présenté par M. Pozzi).

Cultures de cancer « in vitro »

(En collaboration avec F. Coca, C. R. Soc. de Biologie, 27 juin 1914).

Sur les cultures en plasma étranger

(En collaboration avec F. Coca, C. R. Soc. de Biologie, 20 juin 1914).

Le sort des tissus cultivés en dehors de l'organisme

(Revue Générale des Sciences, 15 novembre 1913).

La dédifférenciation des tissus cultivés in vitro

(Congrès de Physiologie, 1920.

Démonstration de quelques faits de dédifférenciation caractéristiques).

Perte de la secrétion spécifique dans les cellules cultivées in vitro

(C. R. Société de Biologie, 1921).

Les cultures de tissus in vitro

Conférence introductive d'une discussion sur la question,

demandée par la « British Association for advancement of Science ».

(Congrès d'Oxford, 1926).

Le pouvoir fibrinolytique des divers tissus. Ses variations avec le degré de différenciation

(Congrès de Physiologie, 1920).

Démonstration de quelques faits de dédifférenciation caractéristiques

(Congrès de Physiologie, 1920).

Mes premières recherches sur les cultures de tissus datent de 1912, c'est-à-dire que je suis l'un des premiers en Europe à avoir employé cette méthode biologique.

A ce moment, CARREL annonçait qu'il obtenait *in vitro* la régénération des organes et assistait à la formation de nouveaux tubes rénaux, de nouveaux acini glandulaires. Je montre d'abord, par une étude histologique et cytologique précise, qu'il n'en est rien ; que les cellules cultivées perdent plus ou moins leurs caractères spécifiques, que les tubes des cultures

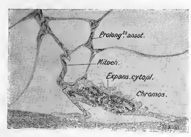


Fig. 29. — Cellule mésenchymateuse de Triton en culture *in vitro* fixée aux environs de la métaphase, montrant les expansions cytoplasmiques résultant de l'abaissement de la tension superficielle.

de rein sont des boyaux épithéliaux indifférents. En un mot, il y a dédifférenciation des éléments qui se multiplient.

Cette dédifférenciation est plus ou moins marquée selon le tissu d'origine. Je note dès le début qu'il y a des tissus qui ne se dédifférencient pas. Toutefois, dans le tissu conjonctif, par exemple on n'observe plus *in vitro* la formation de fibres conjonctives, les cellules ont perdu la faculté d'élaborer leur différenciation la plus caractéristique.

Elles n'ont d'ailleurs pas perdu tout souvenir de leur origine particulière, ni toute spécificité. Ainsi, on distingue ordinairement à certaines propriétés les cellules épithéliales des cellules cartilagineuses ou conjonctives.

Dans les cultures de rein on distingue encore parfois les cellules d'origine urétérale de celles qui proviennent de la zone corticale.

Ces cellules se groupent en boyaux et végètent dans le plasma sanguin qui sert de milieu de culture, mais on ne peut homologuer en rien ces boyaux à des tubes rénaux. Ils rappellent bien plutôt les masses cellulaires d'un épithélioma.

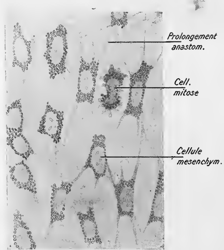


Fig. 30. — Cellules conjonctives de lapin parmi lesquelles une cellule en mitose montrant les prolongements pseudopodiques dûs à l'abaissement de la tension superficielle. Ces éléments restent anastomosés, mais n'élaborent plus de fibres conjonctives. (1).

Je montre qu'il faut d'ailleurs distinguer le phénomène de survie de celui de culture qui est caractérisé par la multiplication cellulaire. C'est seulement quand il y a culture qu'il peut y avoir régression des

(1) Ces figures sont empruntées à mon Précis d'Histologie (à l'impression). Les clichés des travaux originaux ont été détruits.

différenciations. La multiplication se fait généralement par mitose; il est facile de se servir des cultures pour étudier quelques particularités de la division cellulaire, surtout sur les belles cellules des Amphibiens. (Fig. 29).

J'observe que lorsqu'on met en culture des fragments complexes



Figure 31. — Eléments épithéliaux. Origine : foie de Triton ; 22e jour de culture. Les cellules migrent le long des bords d'une vacuole créée par la protéolyse du plasma. Ces éléments ne diffèrent par rien de ceux qu'on obtient dans des cultures d'autres glandes du même animal (microphoto à frais).

comprenant de l'épithélium et du tissu conjonctif, il se produit entre ces tissus, des phénomènes de régulation élémentaire et que notamment l'épithélium tend à cicatriser le tissu conjonctif en s'étalant le plus possible sur toutes les sections par des mouvements propres des cellules.

Ce phénomène est appelé parfois phénomène d'Oppel, bien qu'Oppel lui-même m'ait formellement reconnu la priorité de cette découverte.

Ces faits montrent que la cicatrisation est dûe simplement aux propriétés des tissus épithéliaux et conjonctifs et à leur conflit.

Il n'y a pas de temps de latence dans la culture ainsi que l'avait tout d'abord dit Carrel. Dès la mise en culture, les cellules se multiplient très vite ; seulement l'envahissement du plasma ne se manifeste qu'après quelques jours.

Les éléments d'envahissement peuvent être d'origine épithéliale ou conjonctive : leur forme dépend bien plus des conditions de milieu que de leur origine. Il y a *dédifférenciation*, au moins au point de vue morphologique.

Mais lorsque les tissus formant des couples sont, ainsi que je l'ai dit, antagonistes (faute d'un mot meilleur) et qu'il se passe entre eux des

phénomènes de régulation, ils gardent au moins certaines différenciations et leur multiplication est ralentie (fait vérifié depuis par DREW et divers

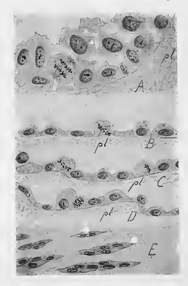


Fig. 32. — Cellules obtenues par culture de tissus divers : *a*, Eléments d'origine musculaire lisse ; *b*, Eléments issus d'une culture de rate ; *c*, cellules épithéliales d'origine rénale ; *d*, Cellules d'origine thyroïdienne. Les différences de disposition de ces cellules sont minimes. (Leur structure est d'ailleurs analogue : chondriome, noyau et centrosome) ; *e*, Cellules d'origine testiculaire cultivant en profondeur. (Elles ont ici une forme spéciale, surtout à cause des conditions de culture spéciales).

autres). La méthode des cultures apparaît comme un excellent moyen d'étude de ces processus de régulation élémentaire.

En même temps que les auteurs américains, je montre que l'on peut

cultiver les tissus en plasma étranger. Le plasma est un aliment banal, c'est particulièrement sa fibrine qui est utilisée. Les cellules n'y vivent qu'autant qu'elles ont suffisamment d'oxygène. Les exigences en oxygène sont d'ailleurs bien moins grandes chez les Reptiles et Batraciens que chez les Oiseaux et les Mammifères.

L'un des faits les plus saisissants de la culture des éléments embryonnaires est que les cellules continuent indéfiniment à se multiplier *plus vite même* qu'elles ne faisaient chez l'embryon.

J'ai été le premier à montrer (vérifié depuis par Drew et Carrel, etc.), que les tissus adultes qui ne se multiplient plus dans l'organisme (rein thyroïde, névroglie rétinienne) recommencent à proliférer activement dès qu'on les isole en culture. Il en faut déduire que la faculté de croître n'est pas arrêtée en eux dans l'organisme par un facteur intrinsèque, mais par un phénomène de régulation réciproque entre tissus.

Ceci a une grande importance pour la compréhension des néoplasies : on peut dire que les tissus des néoplasmes croissent avec la forme et la rapidité avec lesquelles ils devraient croître s'il étaient seuls, s'ils échappaient à l'influence régulatrice de l'organisme. La notion de l'isolement physiologique des parties n'est plus une conception théorique, mais devient une constatation de fait. Les cellules isolées *in vitro* ont les deux caractères essentiels des cellules néoplasiques : multiplication rapide et perte plus ou moins accentuée des différenciations spécifiques.

Les premières cultures de cancer épithélial ont été faites par moi, en même temps que par un auteur italien.

Avec F. Coca, nous montrons, dès 1914, que l'adéno-carcinome de la mamelle de la Souris peut être cultivé plusieurs jours *in vitro*, et réinoculé avec succès tant que les cellules sont vivantes. Les cellules cancéreuses montrent, dans les cultures, le thigmotactisme caractéristique des cellules épithéliales et leur pouvoir protéolytique intense. Elles n'ont donc pas perdu tout souvenir de leur origine, si on les considère du point de vue de leurs propriétés physiologiques.

Dans une autre série de communications, j'étudie le pouvoir fibrinolytique des tissus les plus divers en culture et je montre que si ce pouvoir existe dans chacun d'eux, il est surtout intense dans les tissus épithéliaux, et en particulier dans les épithéliums malpighiens. Il s'atténue dans les tissus nerveux différenciés (rétine, centres nerveux) et reste intense dans les épithéliums nerveux : rétine ciliaire, plexus choroïdes. C'est bien à la fonction épithéliale qu'est lié ce pouvoir protéolytique intense comme celui de cicatrisation et de thigmotactisme. On a ainsi une double définition physiologique des épithéliums.

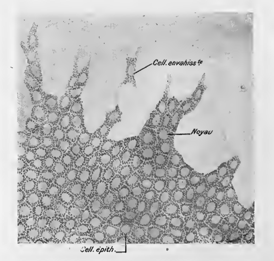


Fig. 33. — Culture d'épithélium ovarien de Lapine adulte vu à plat, montrant la tendance à se juxtaposer des cellules. Cette tendance s'observe dans toutes les cultures de tissus épithéliaux, mais les cellules issues de divers épithéliums, utérin, ovarien, par exemple, ne se distinguent plus les uns des autres.

Je montre, d'autre part, par l'étude de la prostate du Cobaye dont l'action coagulante sur le liquide vésiculaire se manifeste avec des frag-

ments très petits (CAMUS et GLEY) que la perte de la différenciation n'est pas seulement morphologique, mais que certaines propriétés physiologiques disparaissent aussi. Après deux ou trois jours de culture, le ferment prostatique n'existe plus.

Il est bien entendu que les tissus dont la fonction est automatique : cœur embryonnaire se contractant, épithélium s'étalant sur la surface plasmatique, gardent leur différenciation puisque persiste l'excitation fonctionnelle. De tels exemples ne s'opposent nullement à la règle générale.

Ces notions générales sont basées sur l'étude de cultures de tissus les plus divers : sang, organes lymphoïdes, muscle lisse, cartilage, épithéliums nerveux, tissus nerveux, glandes diverses, prostate, vessie, etc.

Un certain nombre de tissus ont fait l'objet d'une étude plus spéciale :

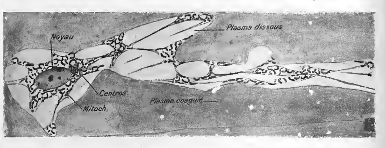


Fig. 34. — Cellules conjonctives de Triton en culture *in vitro* dans du plasma. On voit le plasma liquéfié par les ferments fibrinolytiques autour des prolongements cytoplasmiques anastomosés.

ÉTUDE SPÉCIALE DE QUELQUES TISSUS ET ORGANES PAR LA MÉTHODE DES CULTURES

Le sort des éléments du sang séparés de l'organisme

(En collaboration avec N. KRITCH). (C. R. Soc. Biol., 4 juillet 1914).

Nous avions entrepris un travail sur la destinée des éléments du sang isolés en milieu solide, comparant les éléments sanguins des divers groupes

de Vertébrés. Les érythrocytes des Sauropsidés ne se multiplient pas *in vitro*, contrairement aux érythrocytes des Amphibiens qui ont cependant la même forme ; ils survivent, se gonflent un peu et finissent par dégénérer lentement ; ce sont chez les Reptiles des cellules dont la différenciation est devenue irréversible.

Les leucocytes hyalins, cellules sans différenciation définie, se modifient peu. Ils semblent se transformer en éléments fusiformes, fait vérifié depuis par Maximow en Amérique. Les leucocytes granuleux résorbent lentement leurs granulations et deviennent vacuolaires.

Les trombocytes du sang d'oiseau survivent, s'arrondissent et se déplacent par amœboïsme.

Des hémogrégarines ont pu vivre cinq semaines *in vitro*.

Les cultures d'organes hématopoiétiques sont surtout des cultures de leucocytes. Les phénomènes de migration y sont intenses et dominent les phénomènes de culture.

(Le travail d'ensemble n'a pu paraître par suite de la guerre).

CULTURES DE MUSCLE LISSE

Notes de biologie cellulaire. — Quelques résultats de la méthode de culture des tissus

(Archives de Zoologie expérimentale, T. 53, 1914).

I. — Généralités (4 pages, 1 fig.).

J'indique dans cette note les conditions générales de technique des cultures en plasma, puis les conditions dans lesquelles les tissus survivent : asphyxie de la zone profonde, survie des cellules sur les bords et à la surface, là où l'oxygène diffuse (zone fertile), enfin, envahissement du plasma par les cellules devenues indifférentes. (Ces notions, avec les figures, sont reproduites dans diverses revues de la question, notamment dans le travail de R.-L. Erdmann).

Pour étudier les phases de la dédifférenciation des cellules, il faut

s'adresser à la zone fertile des cultures et en faire une étude sériée dans le temps.

II. — Le muscle lisse (10 pages, 9 fig.).

Les cellules musculaires lisses cultivées en plasma se comportent de façons assez différentes selon l'abondance des myofibrilles qu'elles renferment. Si ces myofibrilles sont peu abondantes : (muscles embryonnaires, muscle vasculaire). le cytoplasme se gonfle, une karyokinèse apparaît et les fibrilles semblent se dissoudre peu à peu. Bientôt on n'en trouve plus de résidu, et les cellules d'origine musculaire ne diffèrent plus de celles qui sont d'origine conjonctive.

Si, au contraire, on a affaire à un muscle très riche en myofibrilles : muscle

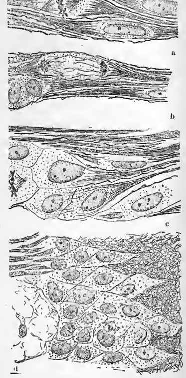


Fig. 36. — Évolution du muscle lisse en culture : *a* et *b*, Réapparition de mitoses dans les fibres musculaires lisses ; *c*, Prolifération des cellules d'origine musculaire ; *d*, Tissu indifférent d'origine musculo-conjonctive en voie de prolifération active. (Culture de muscle vésical de Lapin adulte, trois à cinq jours.)

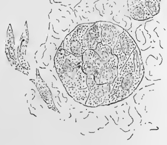


Fig. 35. — Mitose dans le muscle lisse d'une artériole et gonflement de toutes les cellules de la paroi vasculaire après 48 heures de culture.

vésical adulte, muscle du gésier des oiseaux ; on voit d'abord s'isoler autour du noyau une petite zone de cytoplasme ; le noyau d'abord très allongé se replie en S et s'arrondit, puis apparaît une mitose. A la suite de cette mitose, les cellules se cloisonnent ; elles continuent à se mitoser et constituent des groupes où l'origine musculaire se reconnaît encore un certain temps à des résidus de myofibrilles qui disparaissent peu à peu. Les extrémités des fibres renfermant la grande masse des myofibrilles *sont abandonnées* par les cellules redevenues indifférentes qui migrent loin d'elles ou les phagocytent peu à peu selon les conditions topographiques.

ETUDES DES CULTURES DE REIN

Notes de biologie cellulaire. — Quelques résultats de la méthode de culture de tissus

III. — Le rein.

(Arch. de Zool. exp., 12 juillet 1914, 80 pages, 3 planches couleurs, 47 figures dans le texte). (1).

Le rein est l'organe le plus favorable pour l'étude de la dédifférenciation des cellules *in vitro*, à cause de la diversité de structure des segments du tube urinaire. Il méritait à cet égard une étude détaillée.

L'expérience montre qu'il faut distinguer entre les cultures de rein fœtal, de rein de jeune animal et de rein adulte.

Rein fœtal. — J'ai pris des fœtus où le rein était déjà bien différencié, et où chacun des divers segments avait ses caractères propres. Dès la mise en culture, la multiplication cellulaire reprend avec une vitesse considérable dans la zone fertile. En quelques heures, on voit les segments se modifier et il est très facile de suivre d'heure en heure leur évolution, grâce au fait que dans la zone centrale asphyxique les cellules ne se modifient pas et que les segments y restent longtemps reconnaissables.

(1) Les clichés qui illustraient les mémoires parus dans les Archives de Zoologie expérimentale, la Revue Générale des Sciences, le Mouvement Médical, avant 1914, ont été détruits, d'où l'illustration médiocre de ce chapitre, empruntée surtout à de petits articles de revue.

Dans la zone fertile, les dispositions caractéristiques : bordure en brosse, bâtonnets de Heidenhain, aplatissement des cellules du glomérule, disparaissent rapidement. Toutes les cellules se transforment en éléments épithéliaux bourrés de mitochondries filamenteuses et qui ont une structure analogue, quelle que soit leur origine.

Cet épithélium cicatrise d'ailleurs toutes les sections conjonctives qui se trouvent à l'air libre et va fréquemment recouvrir la surface du fragment.

Sur les bords, les éléments épithéliaux et conjonctifs en viennent ensuite à se confondre. La zone d'envahissement peut être d'origine épithéliale : il arrive que l'épithélium de cicatrisation s'étale sur le plasma en dehors du fragment.

Elle peut être formée d'éléments indifférents partis du bord du fragment ensemencé et de type mésenchymateux.

Dans les deux cas d'ailleurs, les cellules ont des aspects peu différents ; ces aspects dépendent des conditions dans lesquelles elles se trouvent, plus que de leur origine. Ainsi, à la surface du plasma, les cellules se rangent en une sorte d'épithélium si l'humidité est suffisante, sinon elles forment des travées anastomosées de cellules aplaties.

Elles envahissent le plasma en profondeur, formant des boyaux rectilignes où elles sont imbriquées comme les écailles d'un bulbe d'oignon.

L'étude cytologique montre que ces boyaux n'ont, contrairement à ce qu'avait dit Carrel, rien de commun avec les tubes rénaux d'où ils sont issus. Ce sont de petits organismes déterminés par les conditions locales du milieu et par le thigmotactisme des cellules épithéliales.

Les mêmes phénomènes s'observent dans les cultures de corps de Wolf d'embryon de poulet.

Il faut en conclure que la dédifférenciation est progressive et se fait par étapes : 1° retour à un état épithélial commun ; 2° retour possible à l'état complètement indifférent. Ces étapes reproduisent assez exactement en sens inverse celles du développement de l'organe. Il en est qui présentent quelque stabilité et sont plus difficiles à franchir (état épithélial souvent persistant).

Rein de jeunes animaux. — Le rein de jeunes animaux (lapins ou poulets) encore en voie de croissance se conduit en culture sensiblement comme le rein fœtal, à cela près que, pendant la dédifférenciation de l'épithélium, beaucoup de cellules dégénèrent. Celles qui ne dégénèrent pas rejettent d'ailleurs en dehors d'elles une partie des organes différenciés dont elles étaient chargées (bâtonnets de Heidenhain). Cela est dû à une différenciation déjà plus marquée des éléments comme il résulte de la comparaison entre le rein de lapin à terme et le corps de Wolf de Poulet (celui-ci moins bien différencié).

Rein adulte. — Le rein adulte n'est plus *in vivo* le siège de multiplications cellulaires. Mis en culture, il présente tout d'abord des phénomènes remarquables ; les cellules se gonflent, les bâtonnets de Heidenhain, la brosse, tout ce qui était différencié en elles s'agglomère en une masse indéchiffrable. Des mitochondries filamenteuses réapparaissent autour du noyau (différentes des bâtonnets de Heidenhain dont la valeur cytologique est ainsi tranchée).

Beaucoup de ces cellules meurent totalement au cours de ces efforts pour se débarrasser de leurs organes différenciés, mais un certain nombre survivent. Les résidus dégénérescents étant expulsés, il apparaît près du noyau un centrosome et ces cellules ayant perdu les plus caractéristiques de leurs attributs recommencent à se multiplier.

Les mitoses sont normales dans les segments excréteurs, mais, dans le tube contourné, on voit apparaître des mitoses comportant deux ou plusieurs fuseaux parallèles et un nombre de chromosomes évidemment double ou triple du nombre normal. C'est là un fait important qui prouve que les grandes cellules du tube contourné sont des éléments plurivalents, ce dont on ne peut s'assurer que par une telle expérimentation.

La réapparition de la prolifération dans un tissu où elle était arrêtée est aussi un fait sur l'importance duquel j'ai insisté ailleurs. L'épithélium indifférent provenant de ces mitoses vit un certain temps sous la forme de cellules cubiques à mitochondries filamenteuses, puis la confusion avec les éléments conjonctifs peut avoir lieu. Toutefois, on perçoit longtemps

une différence entre les éléments issus des tubes de Bellini et ceux qui sont issus des tubes contournés.

La culture de rein sur le plasma d'une autre espèce, même très éloignée, donne les mêmes résultats.

CULTURES DE RÉTINE

Notes de biologie cytologique. — Quelques résultats de la méthode de culture des tissus

IV. — La rétine.

(Arch. de Zool. Expér., novembre 1914, 18 pages, 23 fig.).

La rétine présente un intérêt spécial à cause de sa structure complexe d'une part, d'autre part de sa minceur qui permet les cultures dans de bonnes conditions. Je me suis servi de rétine de lapin, de poulet et de tortue.

Les éléments nerveux ou sensoriels ne cultivent pas, ils survivent seulement plus ou moins longtemps : les cônes survivent plus longtemps que les bâtonnets, les cellules de la couche du ganglion rétinien survivent plus longtemps que les cellules bipolaires.

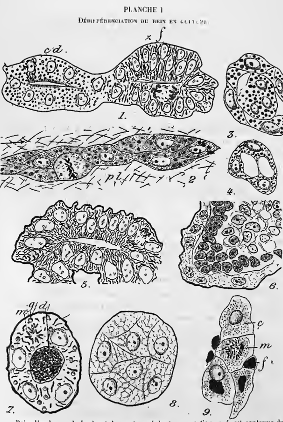
Les cellules névrogliques et les cellules de Muller au contraire se multiplient et cultivent. Ce qui est remarquable c'est que les images de clivage et de multiplication cellulaire qu'on y rencontre *n'apparaissent que lorsque les cellules nerveuses voisines sont complètement mortes*. Or, la date de la mort des cellules nerveuses de différentes sortes étant très variable, on a tous les éléments pour bien saisir la coïncidence de la mort de l'élément nerveux avec la multiplication de l'élément névroglique voisin.

Les cellules provenant de la multiplication des fibres de Muller sont capables de phagocytose, elles attaquent et phagocytent activement les divers résidus cellulaires voisins. Leur origine leucocytaire ne peut être ici invoquée puisqu'on n'a pas introduit de leucocytes.

Elles constituent à la fin des masses épithélioïdes analogues à celles de certains gliomes.

PLANCHE I

Dédifférenciation du rein en culture



1. — Rein d'embryon de Lapin ; tube contourné dont une portion, *c d*, est contenue dans la zone asphyxique et a conservé sa structure, tandis que l'autre, *z f*, comprise dans la zone fertile, est retourné à l'état d'épithélium indifférent. — Méthode de Benda. Culture de huit heures.

2. — Boyau épithélial dans une culture de 48 heures de rein embryonnaire (ce boyau n'a rien d'un tube rénal, il est constitué de cellules indifférentes. *Pl.* : plasma).

3. 4. — Coupes transversales de semblables boyaux, montrant la disposition imbriquée des cellules.

5. — Tube épithélial indifférent dans la zone active d'une culture de rein de 20 heures Chondriome banal, ayant perdu les caractères particuliers du rein.

6. — Gonflement des feuillets endothéliaux du glomérule dans une culture de rein de quelques heures.

7. — Tube rénal adulte en culture jeune ; *d* : dégénérat formé par le rejet des bâtonnets. Apparition d'un chondriome banal et de grains de graisse *g* ; *m* : *mitose*.

8. — Tube rénal dans une culture ancienne : stratification des cellules épithéliales indifférentes.

9. — Culture de muscle vésical adulte. Réapparition de mitoses *m*. Gonflement des cellules *c* dans lesquelles la substance musculaire forme un dégénérat : *F*.

PLANCHE II

Cultures de rein.

A. — Bord d'une culture de rein de neuf heures, méthode de Benda. A droite, le plasma; au-dessus, l'atmosphère. Au contact du milieu nutritif et de l'air, les cellules cultivent activement et ont un aspect foncé, dû à la bonne conservation du chondriome. On y voit de nombreuses mitoses.

A gauche et en bas, les noyaux sont pycnotiques. C'est la zone asphyxique. On y reconnaît les segments du tube urinaire, notamment le tube contourné et la pièce intermédiaire. Les uns et les autres passent à un épithélium indifférent dans la zone qui cultive.

B. — Tube épithélial indifférent, sans aucun caractère rénal dans la zone active d'une culture de rein.

C. — Phénomène de cicatrisation *in vitro*. Culture de rein adulte. L'épithélium issu d'un tube ouvert et étalé à la surface du fragment entoure un autre tube qui a d'ailleurs repris une structure épithéliale banale : mitochondries filamenteuses et gouttes lipoïdes.

D. — Culture de vingt-quatre heures de rein adulte, tube contourné, où les cellules ont rejeté en un magma central tous les appareils différenciés et n'ont plus qu'une structure protoplasmique banale (méthode de Benda).

E. — Tube contourné d'une culture de rein; culture de 24 heures, méthode banale. Réapparition d'un centrosome : *s*, pluricorpusculaire.

F. — Mitose à fuseau double dans un tube contourné (24 heures de culture, rein adulte) (coupe oblique).

G. — Mitose ordinaire dans la pièce intermédiaire (par comparaison).

H. — Coupe verticale de la région d'envahissement d'une culture de rein adulte. On distingue les cellules épithéliales C des cellules conjonctives sous-jacentes, mais les unes et les autres n'ont qu'une structure cytoplasmique banale.


A
B
C.
G.
s
D.
E.
F.
c
H.
m

CULTURES DE THYROIDE

Notes de biologie cytologique. — Quelques résultats de la méthode de culture des tissus

V. — LA GLANDE THYROÏDE.

(Arch. de Zool. Expér., 1915 (17 pages, 1 planche, 11 fig. dans le texte).

J'étudie en détail les cultures de glande thyroïde adulte, auxquelles j'avais fait déjà allusion dans quelques articles généraux.

Dès le premier jour, on observe la résorption de la substance colloïde que l'on retrouve d'ailleurs en dehors des vésicules comme si elle avait passé presque automatiquement à travers la paroi de la vésicule. Ce phénomène éclaire le mode d'excrétion de la glande resté mystérieux jusqu'ici.

Le deuxième jour, des mitoses apparaissent, les cellules se multiplient et elles commencent à se désorienter. Vers le troisième jour, elles constituent dans la région fertile de la culture des nodules cellulaires compacts à multiplication active. La multiplication du tissu conjonctif se produit dans des conditions très particulières. Dans les endroits peu oxygénés où l'épithélium meurt bientôt, le tissu conjonctif se multiplie vite tandis que sa multiplication ne se produit pas encore dans les zones où l'épithélium survit en grandes masses. L'antagonisme entre l'épithélium et lui est ici saisissant.

Les cellules d'envahissement sont ici presque toujours d'origine épithéliale. Elles forment des boyaux, des vésicules ou une couche régulière à la surface du plasma. Tous ces éléments n'ont plus aucun caractère spécial, les tentatives d'organisation qu'on observe dans les cellules d'envahissement ne diffèrent pas de ce qu'on observe dans des cultures de rein par exemple. Elles n'ont rien de commun avec les vésicules thyroïdiennes d'origine ; ce sont des formes dues aux conditions locales de la vie cellulaire.

Les greffes de thyroïde ayant été bien étudiées par Christiani, on peut ici comparer exactement ce qui se passe dans les greffes et ce qui se passe dans les cultures. Dans la greffe, l'influence de l'organisme et notamment de la quantité de thyroïde existant dans cet organisme joue le rôle d'un régulateur qui arrête bientôt la multiplication et reproduit la différencia-

tion. Dans les cultures, le régulateur n'existant pas, la multiplication est indéfinie.

CULTURES DE GLANDES GÉNITALES

Notes de Biologie cytologique. — Quelques résultats de la méthode des culture des tissus in vitro

VI. — Le testicule.

(Arch. de Zool. Exp., 1920, 40 pages, 48 figures).

J'ai condensé dans ce petit travail les résultats essentiels de nombreuses cultures *in vitro* de testicule, tant embryonnaire qu'adulte.

Des animaux très divers ont été utilisés ; les cultures sont faites tantôt dans le plasma de l'animal lui-même, tantôt en plasma étranger ou d'autre espèce.

Le testicule, au stade de petites cellules germinatives se modifie peu et pousse sous cette forme même. Les tubes deviennent irréguliers, les éléments se multiplient surtout par amitose. Il intervient ensuite une certaine confusion entre les éléments d'origine diverse.

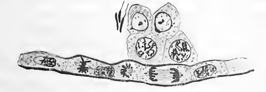


Fig. 37. — Gonflement de la couche de spermatogonies dans le testicule de Lapin, après quelques heures de culture.

Lorsqu'on met en culture un testicule de jeune animal (stade des grandes et petites cellules germinatives) la production de grandes cellules germinatives est accélérée en culture. (Le milieu est un plasma d'adulte.)

Les cultures de testicule adulte peuvent montrer une persistance plus ou moins longue de la spermatogénèse complète ou non, mais les éléments de la spermatogénèse finissent par dégénérer et le testicule revient à l'état embryonnaire.

Dans les tubes séminifères ouverts largement, la dégénérescence des éléments de la spermatogénèse est rapide. Dans les tubes intacts et favorablement situés, la spermatogénèse peut continuer plusieurs jours ou reparaître en partie après avoir disparu. La persistance de l'architecture normale de l'organe est donc une des conditions de la spermatogénèse.

La spermatogénèse cesse toujours brusquement dans les cultures faites en plasma d'une autre espèce. *La spécificité du milieu, qui n'est nullement nécessaire pour la culture des spermatogonies, est donc indispensable pour l'évolution des éléments de la période de maturation.* Ceci est, je crois,

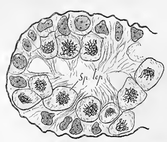


Fig. 38. — Réapparition de spermatocytes leptotènes dans un testicule de Lapin après 9 jours de culture.



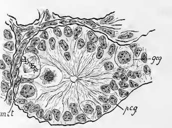


Fig. 39. — Tube séminifère revenu à l'état d'épithélium indifférent avec formation de grandes cellules germinatives *g c g*, 8 jours de culture.

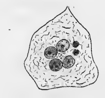


Fig. 40. — Agglutination des spermatocytes par le centrosome dans les premières heures de culture.

extrêmement important et doit *être rapproché du fait bien connu de la stérilité de nombreux hybrides*. En effet, chez les hybrides les gamètocytes se trouvent en milieu partiellement étranger à partir du moment où joue le phénomène mendélien.

La dégénérescence des éléments de la spermatogénèse dans diverses conditions est ici intéressante. Les spermatides sont les premières frappées, puis, enfin, les spermatocytes. On y observe très vite des phénomènes d'*agglutination*. Les cellules s'accolent par le centrosome, formant des cellules géantes multinucléées. Il n'y a aucun doute que les cellules géantes qu'on rencontre dans beaucoup de testicules n'aient la même origine et la même signification.



Fig. 41. — Tube séminifère ouvert à la surface du plasma et retourné rapidement à l'état épithélial indifférent; *c j*, cellules conjonctives.

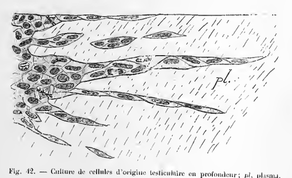


Fig. 42. — Culture de cellules d'origine testiculaire en profondeur; *pl*, plasma.

Une fois agglutinées ces cellules dégénèrent peu à peu pendant qu'au contraire la couche pariétale renfermant les spermatogonies et les cellules de Sertoli se gonfle, se limite nettement des couches centrales.

Après quelque temps, les cellules de Sertoli et les spermatogonies retournent à un état commun analogue à celui d'un épithélium germinatif embryonnaire. Cette régression est naturellement d'autant plus facile et rapide que la diérenciation était moins accentuée.

Dès ce moment, les cellules se multiplient par mitose et clivage. Puis elles commencent à phagocyter les éléments dégénérescents. Cette phagocytose est d'autant plus lente que les dégénérats sont plus abondants : ainsi, dans les tubes ouverts qui s'étaient partiellement vidés, les phénomènes sont bien plus rapides que dans les tubes intacts où la résorption des dégénérats est laborieuse.

Pendant cette phagocytose, on observe une production abondante d'enclaves lécithiques, et, lorsqu'on compare ce fait avec ceux observés dans d'autres cultures, on se rend compte qu'il y a corrélation entre une résorption active de noyaux dégénérés et l'apparition de cette graisse phosphorée. C'est une réserve phosphorée que se constituent ainsi les cellules. Ceci éclaire de nombreux faits de spermatogénèse où le phénomène est précisément inverse et où l'on voit disparaître des enclaves lécithiques du tissu interstitiel, à mesure que se multiplient les noyaux de l'épithélium séminal.

Dans les tubes complets, revenus à l'état d'unicité cellulaire, peuvent se produire soit des effets abortifs de spermatogénèse si ce milieu est étroitement spécifique : plasma de l'animal même qui a fourni le tissu ; soit une transformation des petites cellules en grandes cellules germinatives semblables à celles du testicule impubère.

Dans les tubes ouverts, l'état d'unicité cellulaire est stable, les éléments se rangent en une couche épithéliforme qui donne lieu à des phénomènes de cicatrisation comme les autres épithéliums et fréquemment à la zone d'envahissement superficielle.

Dans la zone d'envahissement, les cellules d'origines diverses sont mélangées. Fréquemment, à la surface, les cellules d'envahissement tirent leur origine de celles de l'épithélium des tubes ouverts, jamais cependant, on n'observe de tendance à une évolution proprement spermatogène.

La zone d'envahissement en profondeur est toujours importante dans les cultures de testicule. Les cellules groupées en boyaux radiés s'y multiplient avec une extrême activité.

En somme, l'étude des cultures éclaire non seulement quelques faits de spermatogénèse importants, mais *le fait de l'impossibilité de la spermatogénèse en un milieu hétéro-spécifique* où les cellules sexuelles peuvent cependant vivre paraît d'une grande importance. Il indique que *pendant la maturation des gamètes, le germen emprunte au soma des éléments spécifiques* et non des aliments de nature banale.

Les cultures de glandes géniales in vitro

(En collaboration avec J. Morita).
(Arch. für Zellforschung). (A l'impression). Environ 30 pages, 29 fig. dans le texte, 2 planches en microphoto.

Sur la culture de testicule in vitro

(C. R. Soc. de Biologie, 16 mars 1927).

Sur les cultures d'épithélium germinatif in vitro

(C. R. Société de Biologie, T. 94, 1926).

Reprenant avec une technique plus perfectionnée les cultures de glandes génitales et plus particulièrement l'étude des cellules qui en tirent origine après repiquages successifs, nous observons qu'il y a peu de différences morphologiques fondamentales entre les cellules qui proviennent de l'épithélium sexuel mâle et de l'épithélium germinatif de l'ovaire. Les unes et les autres présentent un chondriome, des grains lipoïdes, un réseau de Golgi. Mais il persiste entre elles des différences physiologiques qui se traduisent par le fait que les cellules d'origine testiculaire tendent à se

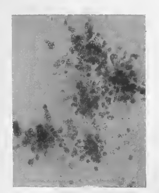


Fig. 43. — Culture en profondeur en baïsson de cactus de cellules épithéliales testiculaires de coq. 3e passage, 11e jour. (Boules lipoïdes d'assez grosse taille). (Microphoto à frais).

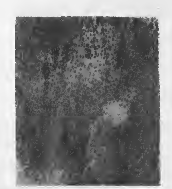


Fig. 45. — Culture en surface en nappe d'épithélium germinatif de l'ovaire de Lapin adulte, 3e passage, 8e jour. (Microphoto).

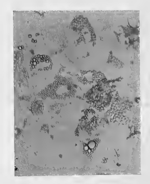


Fig. 44. — Culture en surface de l'épithélium testiculaire de Triton, 18e jour. (Microphoto à frais).

grouper en un syncytium réticulé, tandis que les cellules ovariennes se rangent en un épithélium pavimenteux régulier.

L'aspect des éléments de même origine varie d'ailleurs considérablement, selon qu'ils cultivent en surface, où ils prennent une disposition plus ou moins épithéliforme, ou en profondeur où ils se groupent en formations bizarres que j'ai appelées en *buisson de cactus*. Les cellules d'origine épithélio-testiculaires cultivent volontiers en profondeur en prenant de tels aspects. On peut obtenir la culture en buisson de cactus en réensemençant

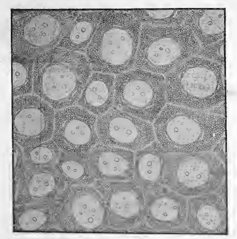


Fig. 46. — Détail d'une culture tertiaire en surface de l'épithélium germinatif de l'ovaire de Lapin adulte, neuf jours de culture, 4e passage, dessiné à frais. Les grains lipoïdes se voient par réfringence.

une culture en nappe superficielle et réciproquement. Lorsque les cellules cultivent en surface, elles forment dans le cas de l'épithélium ovarien une nappe continue et sont polyédriques au milieu ; mais, sur les bords, leur forme devient irrégulière et elles tendent à se séparer.

Dans le cas du testicule, la culture en surface forme un réseau à travées épaisses et à mailles rares avec tendance syncytiale et nombreux éléments plurinucléés.

La cytologie de tous ces éléments est banale : mitochondries, réseau de Golgi, gouttes lipoïdes plus ou moins grosses, selon les conditions.

Les éléments issus des tubes séminifères se distinguent des éléments conjonctifs par leur taille et leur disposition, mais non par leur structure.

On observe essentiellement les mêmes faits avec les testicules de Mammifères, de Coq ou de Batraciens. Les belles cellules de ces derniers animaux, étalées sur le plasma, permettent une étude cytologique très précise à frais : les cellules cultivées ne montrent que des éléments généraux de

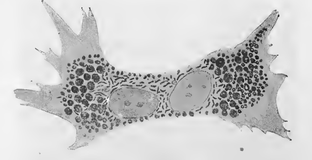


Fig. 47. — Éléments d'origine épithélio-séminale dans une culture de onze jours en surface. Mitochondries, grains de graisse, noyau double (préparation fixée et colorée).

la structure de tout protoplasma. On peut suivre la dissolution de ce plasma par des pseudopodes qu'elles émettent et qui attaquent la fibrine. (V. fig. 34).

Dans ce travail, nous discutons la manière dont on doit comprendre la dédifférenciation des cellules cultivées qui doit être interprétée comme une perte des caractères morphologiques spécifiques, mais avec conservation

d'un certain nombre de propriétés physiologiques et non comme un retour à un état embryonnaire.

Parthénogénèse expérimentale chez le lapin.

Dans une culture d'ovaire de Lapine vierge (séparée jusque-là des mâles) faite dans le plasma de l'animal lui-même, additionné de suc d'embryon, un ovocyte a été extrait du follicule avec le cumulus proliger tout entier.

Les cellules folliculeuses ont donné lieu à une culture radiée. Le huitième jour, l'œuf était segmenté en huit blastomères normaux.

En comparant l'état de la segmentation avec les descriptions classiques, on peut s'assurer que l'œuf ne s'est pas segmenté dès la mise en

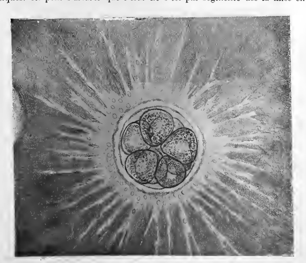


Fig. 48. — Œuf de Lapine segmenté parthénogénétiquement en huit blastomères dans une culture de tissus de huit jours. (Les cellules qui forment les rayons clairs proviennent de la corona radiata.)

culture, mais sous l'influence d'irritations dues à la persistance des conditions particulières où il se trouvait. Il est difficile de les préciser ; l'extrait embryonnaire paraît jouer un rôle capital.

Les conditions d'observation n'ayant pas permis une asepsie sûre, la préparation a dû être sacrifiée sans qu'on puisse tenter le laisser le développement se poursuivre. Mais on sait par l'exemple des Vertébrés inférieurs que la segmentation une fois déclenchée, le développement se continue si les conditions extérieures le permettent.

En tout cas, la parthogénèse expérimentale est possible chez les Mammifères comme chez les animaux inférieurs.

Sur les cultures de poumon in vitro

(En collaboration avec L. Binet).

(C. R. Société de Biologie, T. 94, 1926).

Nous examinons le comportement des petites cellules alvéolaires dans les cultures et constatons comme Carleton qu'elles migrent isolément et phagocytent divers corps à la manière des leucocytes, tandis qu'elles ont encore un thigmotactisme marqué et se réunissent parfois en se juxtaposant comme des cellules épithéliales.

*
* *

Ces diverses recherches sur les cultures de tissus apportent à cette question une contribution qui a été jugée assez importante pour que la plupart des auteurs qui ont fait une revue de la question (par ex. Rh. Erdmann en Allemagne, Carleton en Angleterre) leur attribuent une large place en reproduisant mes figures. Il en est de même de divers traités généraux comme celui de Bayliss : « Principles of general physiology ».

Dans une des plus récentes revues de la question, H. Coutière (1925) conclut de l'examen des divers travaux originaux et des discussions auxquelles ont donné lieu des divergences d'opinion d'ailleurs plus apparentes que réelles : « Jamais encore on n'a réussi à cultiver un tissu sans dédifférenciation, et c'est Champy qui l'a démontré le premier avec une netteté

parfaite et en tirant du fait les importantes conséquences qu'il comporte au point de vue de la pathogénie des tumeurs ».

La technique que j'emploie, différente souvent de celle de Carrel et beaucoup plus simple, que j'ai d'ailleurs fait profiter des améliorations essentielles apportées aux procédés généraux de culture, n'est inférieure à aucune autre et paraît supérieure à beaucoup à divers points de vue. Un grand nombre de travailleurs français et étrangers sont venus l'acquérir dans mon laboratoire et l'ont par la suite généralement préférée à toute autre.

HISTOPHYSIOLOGIE

INTESTIN

Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la secrétion

(Ouvrage déjà cité plus haut : La deuxième partie de cet ouvrage est consacrée à une étude purement histophysiologique).

Dans ce travail sont exposés tout d'abord une série de faits cytologiques qui sont analysés plus haut. Mais son but est surtout un but histophysiologique et l'étude des modifications que subit la muqueuse intestinale pendant l'absorption y occupe la plus grande place.

L'absorption de substances complexes telles que les graisses, les albuminoïdes, n'est pas, on le sait, un simple phénomène d'osmose. Il y intervient un processus complexe au cours duquel la structure des cellules est modifiée. L'étude de ces modifications peut nous donner des renseignements de tous ordres.

J'ai donc fait l'étude de la muqueuse intestinale dans diverses conditions physiologiques. Procédant par analyse progressive, j'ai d'abord déterminé ce qui se passe au cours de l'absorption d'aliments complexes.

On voit très vite le chondriome filamenteux se résoudre en grande partie en granulations, puis apparaissent des grains et des vacuoles de nature variée parmi lesquels des grains de graisse. Comme on le sait (R. HEIDENHAIN) ces grains n'apparaissent jamais au voisinage du plateau, mais en plein cytoplasme, dans le tiers supérieur de la cellule. Ils finissent par bourrer littéralement les cellules. Le plateau strié se modifie aussi un peu pendant l'absorption.

L'analyse détaillée montre que l'ingestion de graisses seules produit aussi une résolution partielle du chondriome en grains et l'apparition de boules graisseuses.

L'absorption d'albuminoïdes seuls produit avec intensité la même résolution du chondriome. Des granules albuminoïdes apparaissent dans tout le cytoplasme des cellules.

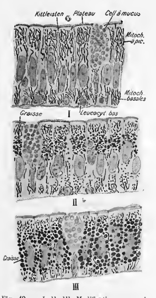
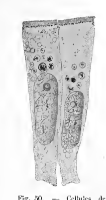


Fig. 49. — I, II, III. Modifications successives de l'épithélium intestinal au cours de l'absorption d'aliments complexes renfermant notamment des graisses.


Fig. 50. — Cellules de l'intestin de Crapaud fixées avec l'oxyde d'argent ammoniacal pendant l'absorption d'une solution concentrée de glucose. Réduction de l'argent sur des vacuoles sises dans le tiers supérieur des cellules.

Dans quelques cas, l'absorption d'ovalbumine (soigneusement dégraissée) provoque en quelques heures l'apparition d'enclaves graisseuses nombreuses dans l'épithélium intestinal, ce qui montre (comme on le savait

déjà) que l'organisme peut élaborer des graisses avec les protéiques et que *cette transformation peut être effectuée par la cellule intestinale elle-même.*

L'absorption de sucres, de sels, modifie très peu ou pas du tout le chondriome.

L'injection dans l'intestin de savons ou de peptones provoque rapidement et intensément les modifications du cytoplasme caractéristiques de l'absorption des albuminoïdes et des graisses. Il semble que ces corps soient les déterminants des modifications cytologiques observées.

Il y a donc pour l'absorption de ces deux catégories de substances un travail complexe de la cellule dont on ne trouve pas trace pour les sucres et en général pour les substances dialysables.

L'absorption des sucres serait-elle un simple phénomène d'osmose ? De nombreux faits d'ordre physiologique s'élèvent déjà contre cette hypothèse.

J'y ai ajouté quelques expériences personnelles faites sur la grenouille où j'ai dosé l'absorption du glucose dans diverses conditions.

1° L'intestin de grenouille absorbe en trois heures consécutives des quantités de glucose qui sont sensiblement égales pour chacune des heures considérées ;

2° Il est difficile de mettre en évidence de façon sûre une action du système nerveux central sur l'absorption. La destruction de la moelle semble agir surtout par la baisse de pression sanguine qui en résulte ;

3° Lorqu'on élève la température vers 24-28°, l'absorption diminue (alors que les courants osmotiques augmentent) et inversement. Il y a pour la grenouille un optimum vers 15°-16°. Ceci indique un phénomène complexe d'activité protoplasmique et non un phénomène d'osmose.

Il faut conclure que si l'absorption de glucose ne s'accompagne pas de modifications aussi intenses du cytoplasme que celle des albumines et des graisses, elle nécessite cependant des processus cellulaires complexes et n'est pas un simple phénomène d'osmose.

J'ai essayé enfin de localiser le glucose dans la cellule intestinale pen-

dant l'absorption. La réaction de l'oxyde d'argent ammoniacal imprègne des vacuoles qui sont disposées dans la cellule comme les boules de graisse pendant l'absorption des corps gras.

Le fer, dont on pourrait bien suivre l'absorption micro-chimiquement, est peu absorbé ; par contre, il est facile de suivre l'excrétion intestinale du fer qui se fait par les leucocytes migrant entre les cellules épithéliales.

Le cuivre et le calcium paraissent suivre la même voie.

GLANDES.

Ce travail renferme de nombreuses observations sur l'histophysiologie des glandes, notamment du pancréas.

La pilocarpine détermine une sécrétion pancréatique très albumineuse, et histologiquement la chute des grains de sécrétion qui ne se régénèrent qu'après plusieurs heures. Cela explique que le pancréas se fatigue vite de secréter par la pilocarpine. Au contraire, si on excite le pancréas par la secrétine, on obtient un suc peu albumineux sans fatigue. On ne note que très peu de chute des grains et seulement une tendance à la fragmentation du chondriome.

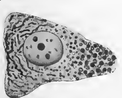


Fig. 51. — Cellule du pancréas de Chien fixée pendant une forte excitation à la secrétine (tendance à la fragmentation du chondriome).

Ces expériences établissent notamment le rôle des mitochondries dans les processus de sécrétion et leur participation active au métabolisme cytoplasmique. Contestée encore aujourd'hui par quelques auteurs, cette notion est admise cependant par la très grande majorité des cytologistes.

Récemment, Giroud, dans mon laboratoire, a pu poursuivre assez loin

l'explication des modifications du chondriome lorsqu'il s'ajoute à lui une substance nouvelle, et en donner une interprétation physico-chimique raisonnable.

*
* *

PROCESSUS ACCESSOIRES DE LA FÉCONDATION.

La structure remarquable du testicule des Blennies
(C. R. de l'Assoc. des Anatomistes. Paris, 1921) (3 fig. Démonstration).

La fonction de la glande du testicule des Blenniides
(En collaboration avec PIERRE GLEY). (C. R. de Soc. Zool. de France, 1922).

Le testicule des Blennies (poissons des rivages marins) présente une particularité remarquable que j'ai découverte: la moitié de l'organe est occupée par un tissu glandulaire constitué de cellules énormes groupées autour de lumières étroites qui sont les voies par lesquelles les spermatozoïdes sortent des ampoules séminifères pour passer dans le canal déférent. Le cytoplasme de ces cellules est bourré de fines enclaves lipoïdes. Cette glande est très abondamment vascularisée.

L'étude d'une série d'alevins montre que les cellules glandulaires se différencient aux dépens de gonocytes qui grossissent et se modifient dans toute une région de la glande.

La glande existe chez toutes les espèces de Blennies examinées jusqu'à présent. On ne peut avoir de prime abord aucune notion sur le rôle qu'elle joue.

Dès que j'ai décrit la glande du testicule des Blennies, on a émis l'hypothèse (COURRIER) qu'elle serait le substratum de l'hormone sexuelle. L'énormité de cette glande dans un groupe si spécial indiquait cependant une fonction spéciale à ce groupe.

C'est l'étude anatomo-comparative qui nous a mis sur la voie. La plupart des Blenniides étudiés par nous (huit espèces) possèdent cette glande. Le genre Gunnellus ne la possède pas. Or les œufs des Blenniides à glande testiculaire possèdent des filaments de fixation autour du micropyle, décrits par GUITEL, tandis que les œufs de Gunnellus n'en possèdent

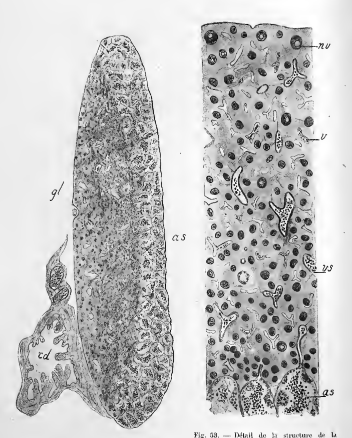


Fig. 52. — Ensemble d'un testicule de Blennie. *gl*, Glande; *as*, Ampoules séminifères.

Fig. 53. — Détail de la structure de la glande du testicule des Blennies. *as*, Ampoules séminifères; *v*, Vaisseaux; *vs*, Voies séminales; *na*, Noyaux annulaires.

point. C'était une indication précieuse ; d'autre part, la glande se vide au moment de l'accouplement.

Nous avons recherché l'action du produit secrété sur les filaments et nous avons remarqué qu'il les rendait plus glutineux, les faisant adhérer mieux aux corps étrangers. Ce qu'on sait de la ponte des Blennies qui collent leurs œufs à la partie inférieure des rochers nous fait bien comprendre le rôle de cette glande qui assure la fixation des œufs fécondés. Il y a là une adaptation précise à une fixation spéciale de l'œuf utile chez les Poissons qui pondent dans la zone balayée par la marée. C'est un phénomène analogue à l'action du liquide prostatique sur le liquide vésiculaire chez les Mammifères décrite par CAMUS et GLEY.

On connaît d'autres poissons (Gobius, Kurtus) qui ont des filaments

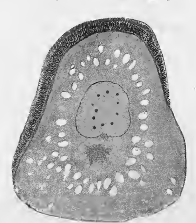


Fig. 54. — Ovocytes de Blennies montrant la différenciation des filaments de fixation.

de fixation à leurs œufs ; nous n'avons pu nous procurer de mâles et déter-

miner s'il y existe une glande testiculaire. Il y a d'ailleurs des poissons (Lamproies) qui fixent leurs œufs par un mucus qui est directement glutineux sans intervention du mâle.

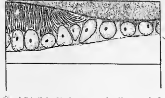


Fig. 55. — Détail du développement des filaments de fixation de l'œuf de Blennie aux dépens des cellules folliculeuses.

IMMUNITÉ

Sur l'immuniaation contre le canthsridate de potaase par un aérum anti-toxique

(C. R. des Séances de la Société de Biologie, 15 juin 1907).

Immuniaation par un sérum sntitoxique contre l'intoxication rénale par ls cantharidste de potasse

(Journal de Physiologie et de Pathologie générales, septembre 1907, 16 pages, 1 planche en couleurs, 2 fig. dans le texte).

L'injection de cantharidate, à faibles doses répétées, provoque dans le sérum l'apparition d'une propriété antitoxique, mais ce pouvoir antitoxique est relativement faible.

L'étude histologique comparée des reins des animaux immunisés ou non montre que le sérum antitoxique empêche les lésions de tuméfaction trouble. Les animaux hyper-immunisés avaient dans les tubes contournés de leur rein une bordure en brosse très haute, comme si le sérum agissait directement sur le rein, le rendant moins sensible à l'action du cantharidate. Cette immunité ne peut nullement être comparée à celle qu'on obtient avec les toxines bactériennes.

Sur la toxicité des extrsits de corpa jaune. Immunisation rapide conaécutive à l'injection de ces extraits. (Tachyphylsxie)

(En collaboration avec E. Gley).

(C. R. Société de Biologie, 22 juillet 1911).

La tschyphylaxie croiaée

(En collaboration avec E. Gley).

(C. R. Société de Biologie, 11 novembre 1911).

L'injection d'extrait de corps jaune dans les veines provoque la mort à faible dose.

Si l'injection est faite par petites quantités à quelques minutes d'intervalle, on arrive à immuniser l'animal contre des doses bien supérieures à la dose toxique de début. Ce phénomène a été nommé par nous « *tachyphylaxie* ».

La tachyphylaxie peut être obtenue avec tous les extraits d'organes. Elle est provoquée par l'extrait d'un organe pour un organe différent. L'immunisation obtenue est de courte durée et ne dépasse pas vingt-quatre heures.

Ces faits sont aujourd'hui classiques.

PHYSIOLOGIE

Action d'extraits d'ovaires sur la pression artérielle

(En collaboration avec E. Gley).
(C. R. Société de Biologie, 11 novembre 1911, 5 tracés).

Les extraits d'ovaires de Vache gravide ou non, de Truie, de Lapine, ont une action très marquée sur la pression artérielle qu'ils diminuent. Ceux de Femme et de Chienne sont peu actifs. Ceux de Truie sont le plus actifs.

Action d'extraits de corps jaune sur la pression artérielle
Influence des acides animés et des vitamines sur la croissance des larves de Grenouilles

(En collaboration avec E. Gley).
(C. R. de la Société de Biologie, Paris, 11 novembre 1911, 3 tracés).

Les corps jaunes périodiques frais sont peu actifs. Les extraits préparés dans le vide à froid n'ont aucune action, les corps jaunes gravidiques sont très actifs. Les extraits secs gardent leur activité en partie. Les corps jaunes de truie sont le plus actifs. L'ovaire de Lapine, riche en tissu interstitiel, a la même action que le corps jaune.

HISTOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉTUDE DE LA CROISSANCE

La morphogénèse, ou étude des processus physiologiques qui déterminent une forme définie, est la partie de la physiologie générale qui dépend le plus de l'histologie, et qui, même, ne peut être étudiée que par les moyens histologiques.

C'est en s'appliquant à cette étude que l'histologie peut le mieux devenir une science véritablement biologique. C'est aussi là qu'elle peut être le plus utile à la connaissance des processus pathologiques généraux, notamment de ceux qui président aux malformations et surtout aux néoplasies.

La question des néoplasies restera obscure tant qu'on ne connaîtra pas les lois du développement dans les conditions normales. Il est vraisemblable qu'elle s'éclairera d'elle-même le jour où ces lois seront connues.

Or, ces lois sont extrêmement générales ; on peut en chercher l'indication là où les phénomènes sont les plus simples, et parfois très loin de l'Homme. Elles n'en sont pas moins applicables à la pathologie.

L'histologiste qui s'attache à leur étude doit pouvoir à la fois la poursuivre dans les faits zoologiques, et l'appliquer dans les faits pathologiques qu'il doit connaître. Ce sont probablement ces difficultés techniques qui écartent beaucoup de travailleurs de cet objet d'étude si important.

L'étude du développement terminal des êtres qui se continue chez des animaux menant une vie libre, m'a paru, à cet égard, bien plus féconde que l'étude du premier développement où l'expérimentation est forcément limitée. Aussi, c'est elle qui m'a surtout retenu.

ETUDE GÉNÉRALE DES PHÉNOMÈNES DE CROISSANCE

Etude de l'action dea acides animés sur la croissance
Comparaison avec l'influence de la thyroide

(C. R. Société de Biologie, 7 juillet 1923).

Etude histologique de la croissance
(*in* Traité de Physiologie de Roger).

Cette question est traitée aussi dans un chapitre de *Sexualité et Hormones* (Doin, 1924).

Il importe de distinguer dans les phénomènes de croissance deux ordres de faits qui sont mêlés souvent de façon fort confuse.

1° La croissance globale, harmonique, qui accroît le volume d'un être sans modifier sa forme, due à l'accroissement égal du nombre ou de la taille des cellules dans toutes les régions du corps.

2° La croissance morphogène qui accroît certaines parties plus que d'autres et modifie la forme de l'organisme.

La croissance harmonique est un phénomène relativement simple, influencé surtout par l'alimentation. Elle s'arrête si l'un seulement des aliments nécessaires fait défaut. On connaît les expériences des auteurs américains sur l'action des vitamines et celles des acides aminés. Nous les avons répétées sur les têtards de Grenouille où elles sont très saisissantes.

Un têtard nourri de protéiques sans lysine ne croît pas plus que les témoins au jeûne total. Si on rend de la lysine, il croît très vite, devient beaucoup plus gros que les témoins, mais ne modifie pas sa forme. L'action de la lysine est ainsi tout à fait différente de celle de la thyroïde qui fait croître des organes particuliers, pattes, etc. Celle-ci agit sur la croissance morphogène, la lysine, au contraire, n'a d'action que sur la croissance globale.

L'action des vitamines est au contraire difficile à mettre en évidence chez les têtards. La déficience de l'alimentation en phosphore cause des troubles particuliers de la croissance.

*
* *

Un autre moyen d'étudier la croissance est l'étude des régénérations d'organes. J'ai surtout étudié la régénération des glandes génitales de Grenouilles et de Coqs, et l'hypertrophie compensatrice de ces glandes après ablation de la glande symétrique.

L'étude est plus claire que chez les Mammifères parce que l'innervation et la vascularisation se rétablissent aisément chez les Vertébrés inférieurs.

On voit, après ablation d'une portion d'organe ou d'un des deux organes pairs, ce qui reste être le siège d'une multiplication extraordinairement active qui s'arrête dès que le poids relatif de l'organe par rapport au corps est rétabli. Inversement, si on greffe à un mâle normal des testicules supplémentaires, on provoque une dégénérescence dans ses propres glandes génitales jusqu'à rétablissement de l'équilibre primitif.

Une série d'expériences de ce genre montrent que l'explication que Robertson avait appliquée à l'ensemble du développement est la bonne en ce qui concerne le développement harmonique :

Tout se passe comme dans un équilibre chimique ; comme dans un milieu ferme un mélange : alcool + acide aboutit à la formation d'une certaine proportion d'éther qui se reproduit si on enlève une partie de cet éther, tandis qu'en en introduisant en excès on amène une dissociation compensatrice. C'est bien la loi physico-chimique qui joue dans la croissance, malgré l'extraordinaire complication de la réaction dont il n'est pas nécessaire de connaître le détail.

Telles sont les quelques notions apportées à l'étude de la croissance générale ; mais c'est surtout la croissance morphogène qui a retenu mon attention. C'est l'action des catalyseurs spécifiques ou hormones qui donne à cet égard les renseignements les plus suggestifs.

ACTION DE LA THYROIDE

L'action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire

(Essai d'analyse de l'influence de la thyroïde sur la croissance).
(Congrès de Physiologie de Paris, 1920).

Action excitante de la thyroide sur certaines zones germinatives localisées
Caractère électif de cette action

Cette note préliminaire renferme tout l'essentiel du travail suivant et m'assure la priorite de plusieurs faits importants.

(Arch. de Morphologie, 1921, 26 fig., 9 graphiques, 58 pages).

Gudernatsch a montré que la thyroïde donnée comme alimentation à des têtards de grenouille provoque une métamorphose rapide avec amaigrissement. Ces expériences ont été reprises et vérifiées par un grand nombre d'auteurs. Jansen montre notamment que c'est la molécule organique iodée qui est active, l'iode minéral étant sans action. Réciproquement, Allen Bennet montre que la thyroïdectomie des têtards empêche la métamorphose.

Le mécanisme de l'action de la thyroïde restait inconnu. Les uns (Gudernatsch) parlaient d'excitation générale du métabolisme, les autres



Fig. 56. — Modifications obtenues par la thyroïdisation des têtards de Grenouille. En haut, trois têtards normaux. En bas, trois têtards thyroïdisés six jours.

(Allen) d'antagonisme avec le thymus. Lim seul avait noté le grand nombre de mitoses sans remarquer leur localisation.

Ce phénomène d'excitation des mitoses m'a également frappé dès le premier examen : on note une augmentation considérable du nombre des

mitoses chez les animaux thyroïdisés. D'autre part, ces mitoses ne sont pas réparties n'importe où, mais *localisées à certaines zones bien particulières*. Il y a des *zones sensibles* et d'autres inertes.

Il s'agissait d'apprécier exactement ce qui se passait et pour cela d'établir des mesures.

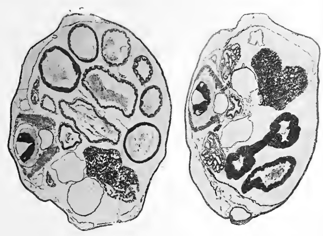


Fig. 57. — Régression de l'intestin spiral par thyroïdisation. A gauche, coupe de têtard normal à long intestin spiral. A droite, coupe après six jours de thyroïdisation : intestin court et épais de type adulte.

Je remarquai d'abord que, chez un animal donné, à une température donnée (si c'est un poïkilotherme) la durée des karyokinèses est sensiblement la même. Les tissus qui se multiplient plus ou moins vite diffèrent donc essentiellement par la durée plus ou moins longue du repos intercinétique.

Dans un tissu tué à un instant donné, le rapport du nombre des cellules tuées en karyokinèse au nombre de cellules tuées au repos mesure donc la vitesse de multiplication de ce tissu à l'instant considéré. (Il est

nécessaire, bien entendu, de faire porter la numération sur un très grand nombre d'éléments. Je l'ai fait sur 4.000 noyaux.

Si, donnant de la thyroïde en excès à un lot de têtards semblables, nous tuons ensuite ces têtards après des temps divers, nous pourrons établir un graphique des variations de la vitesse de multiplication sous l'influence de la thyroïde.

Il faut d'ailleurs connaître le rapport mitotique dans les tissus des têtards normaux et éliminer une série de conditions : ce que j'ai fait.

Etablissant d'abord la courbe des coefficients mitotiques pour les ébauches des pattes antérieures que la thyroïdisation fait rapidement croître, je constatai que j'obtenais exactement une droite oblique, c'est-à-dire que

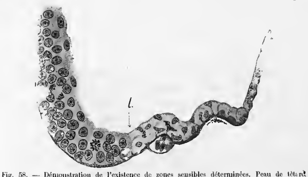


Fig. 58. — Démonstration de l'existence de zones sensibles déterminées. Peau de têtard thyroïdisé trois jours : *l*, limite de la zone réagissante qui se multiplie activement (à gauche) et de la zone insensible (à droite) au bord de l'ébauche des membres.

les augmentations de vitesse de croissance acquises en des temps égaux sont égales, ou en d'autres termes, que la thyroïdisation *imprime à la vitesse de multiplication une accélération constante*.

J'établis une courbe analogue pour les autres tissus croissant sous l'influence de la thyroïde et j'observai, en comparant ces courbes, qu'elles sont à peu près exactement parallèles pour les divers tissus, quelle que soit la vitesse de multiplication initiale.

On peut donc dire que l'extrait thyroïdien *imprime une même accélération à la vitesse de croissance des divers tissus qui lui sont sensibles.*

Quelques organes : (intestin) sont le siège de dégénérescences au cours de la thyroïdisation (parce que ces dégénérescences sont un phénomène normal de leur évolution à la métamorphose). Au moment des dégénérescences la vitesse de croissance cesse d'augmenter, mais subit ensuite une *augmentation compensatrice*, de sorte que si l'on ne tient pas compte de l'accident, on a encore une droite parallèle aux autres.

Toutes ces courbes ont été établies jusqu'à la mort de l'animal qui survient au bout de huit à dix jours si la thyroïdisation est massive et pour une raison que nous verrons tout à l'heure.

Mais il est des tissus ou plus exactement des zones de l'organisme qui ne réagissent pas à l'extrait thyroïdien et ceci est un fait capital : l'*action de la thyroïde est élective.* L'ébauche génitale en est un exemple net.

Pendant les premiers jours, ces tissus inertes se modifient peu, mais par la suite ils sont le siège de dégénérescences intenses. Cela résulte : 1° de l'inanition causée par l'absence fonctionnelle du tube digestif qui est le siège de remaniements profonds ; 2° par l'appel intense de matériaux qui se produit vers les zones à croissance accélérée et qui amène la mort de l'organisme par inanition.

Si l'on étudie sur un têtard la répartition des zones sensibles à la thyroïde et des zones inertes, on voit : 1° que les unes et les autres sont nettement tranchées, 2° que les *zones sensibles correspondent à tous les organes qui croissent ou se développent lors de la métamorphose* et cela avec une extrême précision. Il n'y a aucun rapport d'ailleurs entre la structure tissulaire et la sensibilité à la thyroïde. Le même tissu (peau) peut renfermer en un point la chose inconnue sensible à la thyroïde alors qu'il n'y en a pas en un point très voisin.

La *notion de cette sensible locale me paraît avoir une grande importance pour la compréhension du rôle morphogène des hormones.* Une action morphogène définie ne peut en effet pas résulter d'une accélération géné-

rale du métabolisme mais seulement d'une croissance différentielle dont nous saisissons bien ici les conditions. La répartition de la sensible locale est le point capital au point de vue du résultat morphologique atteint ; l'hormone elle-même ne joue que le rôle d'un excitant fort général.

L'étude de têtards d'âges divers montre que le développement des zones sensibles est progressif, et que le caractère en quelque sorte catastrophique de la métamorphose des Anoures est dû seulement à ce que c'est à un moment précis que les substances iodées de la thyroïde atteignent la quantité nécessaire et suffisante pour déclancher le phénomène.

Remarquons enfin que le fait que l'accélération de vitesse de croissance imprimée par une hormone est constante se traduirait, si *l'on considérait le chemin parcouru*, c'est-à-dire le volume de tissu obtenu, par une *courbe parabolique*. Or, c'est précisément une telle courbe qu'on a obtenue en étudiant la croissance d'organes sous l'influence d'une hormone par des mesures de volume (Pézard : crête du coq). La concordance de la méthode cytologique avec la méthode macroscopique est d'autant plus remarquable ici qu'elle n'a été constatée qu'*a posteriori*.

Des recherches postérieures, dont le résultat a été exposé dans « Sexualité et Hormones » m'ont montré, par l'étude comparée de la thyroïdisation des Urodèles et des Anoures, que la forme du phénomène de développement varie d'un groupe zoologique à un autre, parce que, de l'un à l'autre varie la répartition des zones sensibles. Les Anoures sont un exemple clair du phénomène qui devient plus confus chez les Urodèles, plus confus encore chez les Mammifères, parce que ces derniers groupes ont des zones sensibles infiniment plus morcelées.

ACTION DES HORMONES SEXUELLES

Sur les corrélstions dcs csrectères sexuels mâles et des divers éléments du testicule chez lee Amphibiene

(C. R. Acad. des Sciences, 21 février 1921).

Etude expérimentele sur les différences sexuelles chez lee Tritons

(Arch. de Morphologie 1922, 168 pages, 4 planches, 82 figures dans le texte) . et Thèse de doctorat ès sciences).

Changement expérimentsl du sexe chez Triton alpeetrie

(C. R. Acad. des Sciences, T. 172, 1921) (1 fig.)

Note sur l'eblstion de l'orgsne de Bidder du Crapaud

(En collaboration avec P. Aimé).

(C. R. Soc. Biologie, 17 juillet 1909).

L'extirpation de l'organe de Bidder ne produit pas de troubles, même à longue échéance, contrairement à ce qu'on avait avancé. Ce fait a été vérifié par K. Ponse.

Sur une corrélstion entre la secrétion du jsbot dee pigeons et les glandes génitalee

(En collaboration avec P. Colle).

(C. R. Société de Biologie, 1919).

Lee carsctères sexuels considérés comme phénomènee de développcment et dans leurs rspports avec l'hormone sexuelle

(Chez O. Doin, 360 pages, 160 fig. dans le texte, 7 pl. en photogravure).

Ouvnage couronné par l'Institut.

A propoe des caractères sexuels des Anoures

(C. R. Soc. Biol., T. 90, 1924). (Avec démonstration et projections).

Sur les conditions qui règlent ls qusntité du variant eexuel

(C. R. Société de Biologie, T. 90, 1924).

Considérationе psradoxsles sur le puberté

(C. R. Société de Biologie, T. 90, 1924).

Sur le déterminisme des caractères sexuels chez les Tritons
(C. R. Acad. des Sciences, 1922).

Observations sur les caractères sexuels chez les Poissons
(C. R. Soc. de Biologie, 1922).

Etude histologique de la Crête des Gallinacés et de ses variations sous l'influence de facteurs sexuels
(En collaboration avec N. Kritch).
(28 pages, 6 fig., 2 planches). (Arch. de Morphologie, 1925).

La croissance des caractères sexuels et leur régulation
(1926, Conférence de la Clinique Tarnier. 33 pages, 28 fig.).

Lois générales de la croissance des caractères sexuels
(Premier Congrès international « für Sexualforschung » à Berlin, octobre 1926), (15 pages, 20 fig.).

Recherches sur la sexualité
Expériences de castration chez les Grenouilles
(1926. Bulletin biologique France et Belgique, 30 pages, 4 fig., 2 planches).

Castrations totales et partielles chez diverses espèces de Tritons
(C. R. Soc. de Biologie, 9 juillet 1927).

A propos du minimum efficace dans l'action morphogène des glandes génitales
(C. R. Soc. de Biologie, 1925).

Le tissu muco-élastique de la Crête du Coq, réactif de l'hormone sexuelle
(En collaboration avec N. Kritch).
(C. R. Soc. Biol., 1925).

I caratteri sessuali loro determinismoe loro biologia
Conférence faite à l'Institut sérothérapique de Milan
sur l'invitation de cet Institut.
(Parue en italien dans les C. R., 36 pages, 30 fig., 1925).

La dysharmonie des caractères sexuels et la proportionnalité des glandes sexuelles chez les Insectes
(C. R. Acad. des Sciences, 6 juillet 1925).

Sur le déterminisme des caractères sexuels

(Discussion avec Ancel et Bouin).

(C. R. Soc. de Biologie, 21 avril et 23 juin 1923).

Sur la source de l'hormone sexuelle chez les Batraciens

(C. R. Soc. de Biologie, 13 janvier 1923).

Sur la source de l'hormone sexuelle chez les Poissons

(C. R. Soc. de Biologie, 1923).

La question de la localisation morphologique de la source de l'hormone sexuelle se pose-t-elle ?

(C. R. Soc. de Biologie, 19 mai 1923).

J'examinerai dans l'ensemble la contribution que j'ai apportée à l'étude des caractères sexuels et de leur déterminisme, sans entrer dans le détail des discussions ou des variations d'opinion fatales lorsqu'on s'attaque à une question d'actualité qui a beaucoup évolué.

Au moment où j'abordai la question, on admettait comme un principe, et sans démonstration de fait, que tous les caractères sexuels étaient déterminés par la glande génitale ; et les histologistes s'efforçaient de localiser dans un tissu déterminé : le tissu interstitiel du testicule, celui de l'ovaire ou le corps jaune, la substance active, d'ailleurs inconnue.

Mes recherches sur les Batraciens me montrèrent tout de suite que le tissu interstitiel se présentait surtout comme *un tissu de réserve annexé à un organe à métabolisme variable* : le tube séminifère, qui absorbait ces réserves aux périodes de fonctionnement maximal, et leur permettait de se rétablir aux périodes de fonctionnement minimal. Les faits d'évolution et d'histologie comparée sont en opposition avec l'idée qu'il soit le seul substratum de la secrétion interne du testicule. Je montrai notamment que les variations d'aspect glandulaire et de volume total du tissu interstitiel sont tellement étendues qu'on ne peut en faire le substratum de l'hormone.

Il y a des animaux (Pangolin, Marsupiaux, Chameau) où ce tissu occupe la moitié au moins de la masse testiculaire ; d'autres où il est infiniment réduit (Ruminants, divers Rongeurs, Poissons osseux), *et prati-*

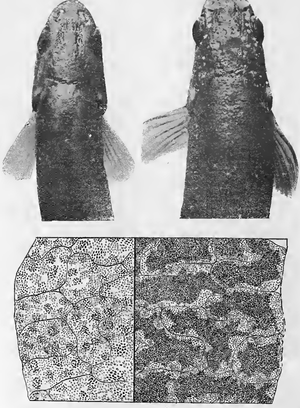


Fig. 59. — Un exemple qui montre qu'il ne faut pas chercher dans le tissu interstitiel la cause des caractères sexuels. Le Vairon de gauche n'a pas de caractères sexuels (temporaires) que montre le Vairon de droite (verrues sur la tête). Le testicule du premier, au-dessous, est en pleine spermatogénèse (anabolisme actif), celui du second plein de spermatozoïdes, a son métabolisme arrêté. Ni l'un ni l'autre ne renferment de tissu interstitiel.

quement nul, puisque les défenseurs de la théorie interstitielle se basent sur la proportionnalité.

D'ailleurs, il y a abus de langage à appeler du même nom les belles cellules de Leydig du Cheval, par exemple, et les petites cellules conjonctives un peu gonflées des Poissons osseux.

D'autre part, si on considère le cycle annuel de diverses espèces à acti-

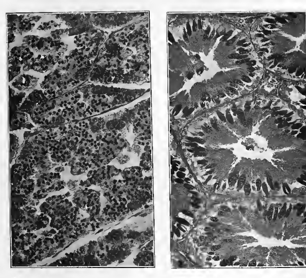


Fig. 60. — A droite, testicule de Grenouille rousse normale avec un peu de tissu interstitiel. (Il y a 350 à 400 mgr. de ce tissu chez une Grenouille). A gauche, structure d'un nodule résiduel après castration maintenant les caractères sexuels et ne pesant que 25 mgr. Pas de tissu interstitiel. (Loi du minimum efficace.)

vité génitale temporaire comme la Taupe, les Batraciens, les Poissons, on constate que le maximum du tissu interstitiel ne correspond nullement à la période de développement des caractères sexuels.

Ces idées rencontrèrent une vive résistance de la part des défenseurs de la théorie interstitielle (Ancel et Bouin).

Je montrai : 1° qu'on ne peut raisonner que sur les caractères sexuels dont il est démontré qu'ils dépendent du testicule, démonstration que j'ai donnée pour le pouce de la Grenouille, l'œdème du cloaque des Tritons, etc., tandis que les défenseurs de la théorie interstitielle raisonnaient sur des caractères sexuels quelconques, choisissant parfois ceux dont il a été démontré depuis qu'ils ne dépendent nullement du testicule.

2° Que la loi du minimum efficace de Pezard était générale et s'appliquait aux Batraciens, mais que ceux-ci présentaient une particularité



Fig. 61. — Différences sexuelles chez les Tritons. En bas, mâle; au-dessus, femelle de Triton alpestre.

démonstrative. Par suite de phénomènes de régénération actifs, les petits nodules de testicules résiduels efficaces ne renferment pas du tout de tissu interstitiels, et maintiennent cependant les caractères sexuels influencés. (Fig. 60).

3° Qu'il n'y avait pas proportionalité entre la masse testiculaire et la grandeur des caractères influencés, que les variations de ces derniers étaient d'ordre surtout nutritif.

Bien que les discussions qui ont eu lieu sur cette question soient récentes, je puis constater que presque tous les biologistes qui s'en occupent en France et à l'étranger sont aujourd'hui de mon avis.

Je considère cependant comme tout à fait accessoire cette question de localisation qui ne se pose pas en réalité.

C'est dans un métabolisme particulier, qui ne se superpose pas obligatoirement à une structure définie, et non dans un tissu particulier qu'il faut chercher la source de l'hormone. C'est la question du mécanisme d'action des hormones qui est surtout intéressante.

Il faut d'abord remarquer que le déterminisme testiculaire ou ovarien de tous les caractères sexuels n'est nullement démontré. On sait seulement par exemple que la barbe de l'homme et divers caractères phanériens sont influencés par castration, mais c'est là une faible partie des caractères sexuels. Les expériences de Goodale et de Pézard chez les Oiseaux montrent



Fig. 62. — Mâle de Triton alpestre castré : crête diminuée, mais non disparue. Disparition de l'œdème du cloaque et de la pigmentation des flancs.

que la crête et le chant sont seuls de cause testiculaire, le plumage est simplement inhibé par l'ovaire.

Les faibles ressources de mon laboratoire m'amènent à étudier la question sur les Tritons, peu coûteux, où les différences sexuelles sont intenses.

Je montre par des castrations chirurgicales d'une part, d'autre part par la castration alimentaire (1) qu'une partie seulement des caractères sexuels sont influencés.

(1) On la réalise en faisant jeûner les Tritons au moment de la spermatogénèse. Le Triton, renourri plus tard, engraisse, mais son testicule ne se rétablit pas pendant une année.

Il en est de même chez les Grenouilles, où les glandes du pouce sont seules influencées (pas la poche vocale ni la pigmentation du pouce).

*
* *

C'est au cours de ce travail que je montre qu'on peut obtenir chez les Tritons l'*inversion totale du sexe* : il persiste sur le testicule de ces animaux un épithélium germinatif. Si l'on détruit le testicule par un jeûne sévère, l'année suivante cet épithélium régénère une glande génitale qui devient dans quelques cas un ovaire.

Ceci a pu surprendre au début quelques biologistes attachés à l'idée de la stabilité des sexes. La possibilité de telles transformations est aujourd'hui confirmée par les recherches de Zawadowski et Pézard chez les Oiseaux, de K. Ponse chez le Crapaud.

Il suffit, pour qu'elles soient possibles, que l'on s'adresse à un animal qui présente une ébauche d'une glande encore embryonnaire ou fléchie vers l'autre sexe (ovaire droit des Oiseaux, épithélium germinatif du Triton mâle, organe de Bidder du Crapaud). Remarquons qu'il était démontré par de telles



Fig. 63. — Cloaque de Triton mâle. *P*, papille ; *X y*, ligne de repère.

expériences et pour la première fois par la mienne, que tous les caractères sexuels annexes sont, directement ou non, influencés par la glande génitale. Mais le mécanisme restait obscur.

Les expériences faites sur les Tritons m'ont cependant donné des indications qu'une étude générale des caractères sexuels est venue renforcer.

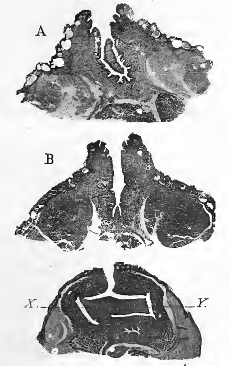


Fig. 64. — *A*, Cloaque d'un Triton dont le sexe et les autres caractères sont totalement invertis. (Un débris de la papille en régression persiste le dernier). *B* (pour comparaison), Cloaque de femelle. En bas, Cloaque de mâle castré. (Comparer avec fig. 63.)

Il faut distinguer des caractères d'apparition précoce datant de la période embryonnaire (organes génitaux externes, par exemple) qui constituent une base de développement sur laquelle les autres phénomènes évolueront. Ceux-là ne peuvent d'ailleurs être étudiés que chez les animaux dont les larves mènent une vie libre.

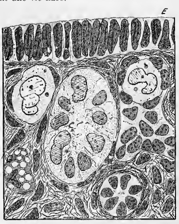


Fig. 65. — Epithélium germinatif persistant sur le testicule du Triton.

Il y a, d'autre part, des caractères tardifs qui apparaissent à ce qu'on appelle la puberté, et j'ai montré combien ce mot manque de précision. Tels sont la barbe de l'Homme, les cornes des Cerfs, etc. Encore faut-il expliquer pourquoi ces caractères varient énormément de taille depuis la puberté jusqu'à l'état complètement adulte, alors que les glandes génitales ne varient pas.

Je remarque enfin qu'il y a des caractères communs aux deux sexes (poils des aisselles, œdème cloacal des tritons, jabot du pigeon) qui sont cependant déterminés par la glande génitale et régressent après castration. Ceci est particulièrement net chez les Batraciens et les Poissons, chez qui la

maturité sexuelle est annuelle, et chez qui on voit apparaître à ce moment des différences sexuelles évidentes, mais aussi des ornements communs aux deux sexes.

Le mécanisme d'action des glandes génitales sur la morphogénèse n'est donc pas aussi simple que celui de l'action thyroïdienne.

Déjà, Pézard et Goodale avaient montré chez les Oiseaux l'action d'une *chalone* ovarienne : substance inhibitrice différente de l'*hormone* proprement dite, ce qui indique que les substances actives des glandes sexuelles sont complexes.

J'insiste pour compléter cette démonstration sur divers ordres de faits.



Fig. 66. — Ovaire développé chez un Triton castré par le jeûne aux dépens de l'épithélium germinatif, qui a persisté.

Phénomènes de croissance communs aux deux sexes

Leur existence montre qu'à côté d'hormones différenciant les glandes génitales mâle et femelle, il en est de communes.

Jabot du pigeon.

Cl. Bernard a étudié le curieux phénomène du développement de la glande du jabot des Pigeons au moment de l'éclosion des œufs, qui se pro-

duit aussi bien chez le mâle que chez la femelle. Je montre qu'il s'accompagne d'une régression de la glande génitale dans les deux sexes. J'ai vu depuis qu'il ne se produit pas chez le castrat.

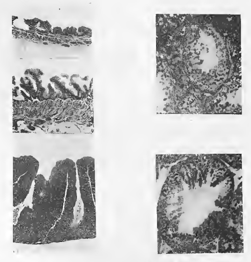


Fig. 68. — Développement du jabot du Pigeon après la ponte (à gauche), de haut en bas, jabot normal, jabot le huitième jour de l'incubation, jabot le jour de l'éclosion. A droite, en haut, tube séminifère régressé (le huitième jour d'incubation); au-dessous, tube séminifère normal. (Ce phénomène s'accompagne d'une régression des glandes génitales de 10 à 1 en volume.)

La régression de la glande génitale correspond dans le temps au début du développement du jabot et paraît le déterminer.

Tissu muco-élastique de la crête des gallinacés.

Pézard a montré la régression de la crête des Coqs après castration. On connaissait d'autre part les fluctuations de la crête des Poules, selon qu'elles pondaient ou non.

Avec Mme Kritch, nous étudions cet organe chez le Coq et le castrat, chez la Poule qui pond ou non, et nous montrons que sa croissance chez le Coq est due surtout à un tissu particulier : muco-élastique, qui est le siège d'un œdème spécial. Cet œdème disparaît chez le Chapon, d'où le flétrissement de la crête. Il apparaît chez la Poule dont l'ovaire est mûr et disparaît chez la Poule dont l'ovaire subit l'arrêt annuel de fonctionnement

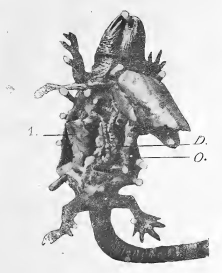


Fig. 67. — Photo d'un Triton mâle castré par le jeûne et qui a manifesté, quand on l'a renourri, une inversion totale des caractères sexuels. Un jeune ovaire, *D* est en voie de développement. *A*, corps adipeux énorme qui se développe chez les castrats.

Nous montrons que l'œdème cloacal des Tritons mâles et femelles, déjà étudié dans un travail précédent et qui apparaît chaque année à la période de maturité, est un phénomène du même type. Il a ceci de particulier qu'il évolue sur des organes dont l'anatomie diffère par leur premier développement beaucoup plus que la crête des Coqs et les Poules, mais c'est

cependant *un phénomène identique qui apparaît à la maturité* dans les deux sexes.

Il est difficile d'admettre que la substance qui agit sur un même réactif de la même manière n'est pas la même. Il y a donc lieu de penser qu'il







Fig. 69. — Crête de Coq (à gauche en haut) avec tissu muco-classique épais ; crête de chapon. En haut (à droite), tissu muco-élastique disparu ; au milieu, crête de Coq castré depuis cinq jours : régression du tissu muco-élastique.

existe un facteur hormonique commun aux deux glandes génitales à leur période de maturité. Il apparaît temporairement chez les Batraciens à la maturité annuelle. Chez les Oiseaux, il est temporaire chez la femelle comme

la maturité de la glande. Il est permanent chez le Coq dont la glande reste constamment mûre. Il en est vraisemblablement de même chez les Mammifères dans les deux sexes.




Fig. 70. — Crête de Poule qui ne pond pas (à gauche) : axe graisseux important, pas de tissu muco-élastique ; à droite, crête de Poule qui pond : tissu muco-élastique développé.

Il faut bien remarquer que, chez eux aussi, divers phénomènes sont communs aux deux sexes (poils axillaires) ou ne diffèrent dans leur aspect que par l'existence d'autres caractères antérieurement développés (psychologie sexuelle).

Autres phénomènes communs aux deux sexes

L'étude des caractères sexuels dans la série animale montre fréquemment des phénomènes de même espèce. Chez un petit poisson : le Vairon, il apparaît à la maturité des verrues qui ne sont pas réparties de la même manière chez le mâle et la femelle, mais ont la même structure. (Fig. 59).

Chez les Bouvières, le tube anal se développe de même dans les deux sexes à la maturité (contrairement aux données classiques) et il a bien la même structure dans l'un et l'autre.

Chez les Lamproies, le développement des caractères sexuels secondaires qui est tardif n'est que partiellement différentiel des sexes, la plupart des caractères sont communs à l'un et à l'autre.

Chez les Grenouilles, il semble aussi y avoir des caractères déterminés

dans les deux sexes par une substance commune, ils sont très différents dans leur aspect parce que les caractères précédemment développés ont établi des différences importantes. On peut montrer cependant que la secrétion muqueuse de l'oviducte qui disparaît par castration ovarienne est maintenue aussi bien par une greffe testiculaire que par une greffe ovarienne. J'ai reproduit également l'expérience de Meisenheimer qui provoque la pigmentation



Fig. 71. — Caractères sexuels des Lamproies. (La larve n'a ni nageoires, ni pénis). En haut, femelle; en bas, mâle. Le développement des nageoires est commun aux deux sexes; le pénis est spécial au mâle, la nageoire ventrale à la femelle. On saisit bien qu'à côté de caractères différenciels des sexes, il y a un lot de caractères communs.

du pouce des mâles par injection d'ovaire et j'en ai expliqué les résultats en apparence paradoxaux. L'expérience est d'autant plus typique qu'il est d'autres caractères (glandes du pouce) qui sont influencés par le testicule seul. On saisit bien ici l'existence d'un facteur mâle spécifique à côté d'un facteur commun aux glandes mâle et femelle.

Déterminisme des caractères sexuels précoces

Influence mixte de l'ovaire et de la thyroïde.

On ne peut expérimenter à ce sujet que sur des larves à vie libre. J'ai choisi les Tritons parce qu'il existe chez eux une papille cloacale qui est l'équivalent morphologique du pénis et qui a le même développement précoce. J'ai montré qu'elle apparaît à la métamorphose naturelle et à la métamorphose artificielle provoquée par thyroïdisation. Reste à comprendre comment il se fait qu'elle apparaisse chez le mâle et non chez la femelle.

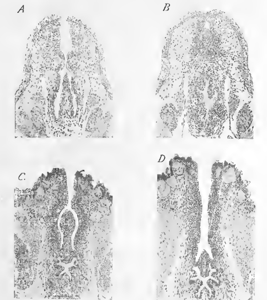


Fig. 72. — *A*, cloaque de larve de Triton sans papille (le repli est tout autre chose). *C*, cloaque de jeune Triton mâle avec papille cloacale équivalente au pénis. *D*, cloaque de jeune femelle sans papille. *B*, cloaque de larve mâle thyroïdisée six jours, apparition de la papille.

Au moment de la métamorphose, le testicule est peu développé l'ovaire, au contraire, renferme déjà de gros ovocytes. Un des travailleurs du laboratoire, T. Nakamura, a montré que si on thyroïdise de jeunes larves femelles avant que l'ovaire ne renferme des ovocytes, on provoque chez elles la croissance de la papille cloacale, croissance caractérisée par de nombreuses mitoses. Au contraire, si on thyroïdise des larves dont l'ovaire est développé, ou des larves mâles, auxquelles on a greffé un fragment d'ovaire, on n'obtient aucune croissance de la papille.

L'ovaire inhibe donc ici un phénomène thyroïdien. Cela est bien d'accord avec le fait que dans les expériences d'inversion du sexe chez le Triton, on voit la papille régresser bien plus tard que les autres caractères, et seulement quand l'ovaire est déjà gros.

*
* *

Nous avons été amenés à nous demander si ce n'était pas un phénomène général, et si les caractères inhibés par l'ovaire dans d'autres groupes (plumage des Coqs) n'étaient pas aussi excités par la thyroïde. Zawadowski vient de montrer que la thyroïde accélère la mue plumaire. Avec J. Morita, nous avons pu, en étudiant la thyroïdisation de jeunes poulets encore duveteux, constater qu'on excitait la croissance de certains groupes de plumes seulement, et précisément des groupes de plumes qui caractérisent le plumage coq par rapport au plumage poule, c'est-à-dire de celles sur lesquelles l'ovaire exerce une action inhibitrice. L'inhibition de l'ovaire sur des phénomènes excités par la thyroïde est bien un phénomène général.

Caractères sexuels mâles tardifs

Ce sont ceux dont le mécanisme est le mieux connu. Pézard a montré par des castrations partielles que la glande génitale agit chez les Coqs selon la loi du tout ou rien, c'est-à-dire qu'il suffit d'une très faible quantité de glande pour maintenir intégralement le caractère influencé.

Je montre que cette loi du tout ou rien s'applique aux Batraciens anoures et aux Tritons. Il y a un *maximum* de caractère sexuel ou de variant sexuel qu'on *ne peut dépasser* et qui est *atteint avec une quantité très petite*

de glande génitale, quelle que soit la structure de cette glande (elle varie beaucoup dans les expériences sur les Grenouilles). Toutefois, il y a une très courte zone où la quantité de glande a une action, c'est-à-dire que la courbe du variant sexuel en fonction de l'hormone ne présente pas un accident vertical, mais seulement une ascension très rapide, ce qui n'altère en rien le principe de la règle de Pézard, et semble indiquer que l'hormone agit comme un catalyseur accélérant la croissance des zones sensibles. Ceci a été vérifié par une étude sur les Coqs.

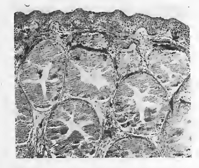




Fig. 73. — Influence de la castration sur les glandes du pouce de la Grenouille rousse. En haut, grenouille normale. Au-dessous, pouce de Grenouille castrée; les glandes régressent totalement); un nodule de 15 mgr. de testicule maintient intégralement les glandes si la Grenouille est bien grasse.

Le nombre des caractères influencés par excitation par l'hormone mâle chez les Batraciens n'est d'ailleurs pas très considérable : crête des Tritons *pro parte*, glandes du pouce des Grenouilles.

Variations des caractères sexuels selon la taille et la nutrition

Ce singulier phénomène restait inexpliqué. C'était d'autant plus fâcheux que son existence est une cause d'erreur permanente dans les expériences, si on n'en connaît pas les lois. C'est lui qui paraît avoir induit en erreur les partisans de la théorie de l'Interstitielle.

C'est l'étude comparée des caractères sexuels dans la série animale et leur mensuration précise dans le groupe le plus favorable (Insectes) qui m'en a donné la clef.

Si on fait une étude générale de tous les caractères qui varient selon le sexe, on constate que les variants sexuels croissent presque toujours avec la taille, que cette taille soit acquise en une fois (métamorphose des Insectes) ou que les animaux passent successivement par toute la série de tailles possibles (Vertébrés). Je montre que, par exemple, le phénomène bien connu de l'augmentation du volume des cornes du Cerf avec l'âge — notons que la taille du Cerf croît aussi avec l'âge — est le même que celui qui donne des appendices sexuels énormes aux Insectes de grande taille tandis que ceux de petite taille les ont très réduits.

C'est encore un autre aspect du même phénomène qui fait que, chez les Batraciens, très sensibles aux variations nutritives, le variant sexuel change considérablement de taille selon les conditions de nutrition.

Les Insectes constituent l'objet de choix pour poursuivre la recherche des lois qui règlent ce phénomène, parce que chez eux, la taille ne varie plus dès le moment où elle est acquise (métamorphose). Elle dépend seulement du volume de la larve, les fluctuations nutritives ne l'influencent pas ultérieurement.

Si on s'efforce d'établir la courbe de variation des appendices sexuels en fonction de la taille des individus, on constate qu'ils croissent avec la taille somatique, mais bien plus vite qu'elle, selon une courbe qui a tou-

jours la même allure. Cette courbe se rapproche beaucoup d'une parabole.

Or, si on réfléchit qu'un organe croissant en harmonie avec le corps



Fig. 74. — Dysharmonie des caractères sexuels (cornes céphalique et thoracique) chez un insecte (Dynaste). La femelle (non représentée) n'a pas trace de cornes. On voit que les cornes croissent avec la taille, mais plus vite qu'elle.

s'inscrirait en une droite, on observera que la transformation de cette droite en parabole dans l'organe influencé par la sexualité est l'indice d'une *accélération* spécifique *constante*. C'est là une autre expression de la loi du tout ou rien ; c'est encore le même phénomène que j'ai démontré par une autre méthode pour l'action de la thyroïde.

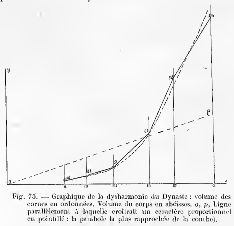


Fig. 75. — Graphique de la dysharmonie du Dynaste : volume des cornes en ordonnées. Volume du corps en abcisses. *o*, *p*, Ligne parallèlement à laquelle croîtrait un caractère proportionnel en pointillé : la parabole la plus rapprochée de la courbe).

J'appelle *dysharmonie de croissance* le phénomène de la croissance spécialement rapide des variants sexuels et je montre qu'il est tout à fait général. C'est une loi rigoureuse qui s'applique à tous les groupes zoologiques.

La loi de dysharmonie permet une interprétation exacte de divers faits zoologiques et paléontologiques connus. Elle montre que toute une partie de la morphologie n'est, en somme, que l'*inscription naturelle de phénomènes généraux de la physiologie de la croissance*.

*

* *

Chose remarquable : un caractère donné ne présente la dysharmonie de croissance que s'il est influencé par la sexualité. Si, dans une espèce voi-

sine, il cesse d'être différenciel des sexes, il cesse aussi d'être dysharmonique : ainsi, les cornes du Renne par rapport à celles du Cerf, les appen-

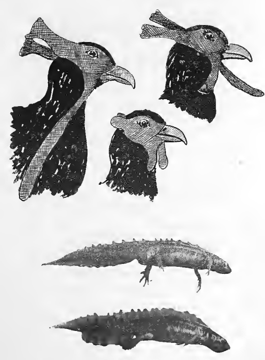


Fig. 76. — Aspects spéciaux de la dysharmonie. En haut, dysharmonie des crêtes érectiles d'un Faisan. (Les trois individus sont de taille légèrement croissante et d'âge croissant, comme le montre l'inspection des ergots). — En bas, dysharmonie nutritive chez un Triton. L'animal du haut, primitivement semblable à celui du bas, a seulement jeûné quelques jours. La crête s'est abaissée de plus de moitié.

dices céphaliques des Coprides chez les espèces où ils existent dans les deux sexes par rapport à celles où ils existent chez le mâle seul, les barbes et crinières des Mammifères qui en possèdent dans les deux sexes par rapport à ceux où elles existent chez les mâles seuls.



Fig. 77. — Démonstration du fait que la dysharmonie affecte seulement le variant sexuel. L'insecte dont quatre mâles sont représentés en haut et où la corne reste sensiblement proportionnelle, est cornu dans les deux sexes. La corne n'est pas un caractère sexuel, elle est harmonique. Les quatre mâles du dessous appartiennent à une espèce très voisine, où la femelle n'a pas de corne. La corne est un caractère sexuel, la dysharmonie est évidente.

La dysharmonie n'existe plus quand il s'agit de phénomènes à déterminisme complexe où l'inhibition joue un rôle : développement des organes génitaux, du plumage des Oiseaux. Elle est rare pour les caractères propres à la femelle (généralement déterminés par inhibition) mais existe cependant pour quelques-uns d'entre eux. On doit alors penser qu'ils sont déterminés par une substance excitante dont la dysharmonie est la signature.

La dysharmonie des caractères sexuels ne peut être expliquée par une





Fig. 78 — Comparaison de la croissance tardive des cornes chez un cervidé (Chevreuil), où la corne est spéciale au mâle, et chez une espèce (Renne) où elle existe dans les deux sexes. — Très dysharmonique chez le Chevreuil, elle l'est à peine chez le Renne.

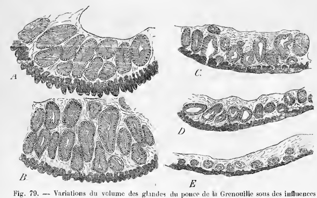


Fig. 79. — Variations du volume des glandes du pouce de la Grenouille sous des influences nutritives, le testicule étant normal. (Ces variations sont d'ordre dysharmonique.)



Fig. 80. — Action différentielle des deux hormones ovariennes. mone folliculaire (croissance); à droite, après injection Utérus de Cobaye castré, à gauche, après trois injections d'hor- d'hormone lutéinique (congestion sans croissance). La croissance n'est ici qu'à son début. Les microphotos de la planche du travail des Archives de Morphologie montrent qu'elle est de 1 à 8 après 10 ou 12 injections.

variation corrélative des glandes génitales ; celles-ci restent proportionnelles à la taille somatique et l'étude histologique montre que toutes leurs parties restent proportionnelles entre elles.

L'existence de la dysharmonie est un argument décisif contre l'idée d'une proportionnalité entre les glandes génitales et les caractères sexuels

*
* *

Reprenant chez les Batraciens la question au point de vue expérimental, je démontre l'influence combinée dans le développement d'un même caractère sexuel : glandes du pouce, de deux facteurs : 1° l'hormone, sans laquelle ce caractère n'existe pas, mais dont la quantité n'influence pas le volume des glandes ; 2° l'état nutritif qui règle son volume selon la loi de dysharmonie.

OVAIRE ET ACTION DES HORMONES OVARIENNES

La glande interstitielle de l'ovaire

(Mémoire couronné par l'Académie de Médecine)

Reproduction des phénomènes gravidiques par injections d'hormones ovariennes

(En collaboration avec Bencan et Keller).
(C. R. Société de Biologie, 1927).

L'action spécifique du corps jaune de l'ovaire sur le tractus génital

(En collaboration avec E. Gley).
(C. R. Société de Biologie, 18 juin 1927).

Sur les hormones sexuelles de la femelle

(En collaboration avec Bencan et Keller).
(C. R. Société de Biologie, 25 juin 1927).

Recherches sur l'action de l'hormone ovarienne

(En collaboration avec Th. Keller).
(Archives de Morphologie, 1927).

Le cycle évolutif de l'ovaire de la Jument

(En collaboration avec J. Seaborn).
(C. R. Société de Biologie, 23 novembre 1923).

Il y a seulement dix ans, on en était encore à chercher à localiser dans l'ovaire comme dans le testicule une hormone indéterminée.

Le corps jaune et la glande interstitielle se partageaient les suffrages et on donnait en leur faveur les arguments qui servent pour le tissu interstitiel du testicule.

L'étude anatomo-comparative des glandes génitales qui m'avait servi pour le testicule montre que la glande interstitielle de l'ovaire est inexistante chez beaucoup d'espèces, très développée chz d'autres. D'ailleurs, on a

décrit comme glande intestitielle dans les divers groupes de Mammifères des choses qui sont parfaitement inhomologues.

Dans mon laboratoire, Szymanovicz appliquant à la question les méthodes histophysiologiques que j'ai utilisées ailleurs, montre avec netteté :

1° Que les glandes utérines croissent du premier au dix-septième-dix-neuvième jour des règles, selon une courbe régulière qui rappelle celle obtenue avec la thyroïde, indiquant l'action d'un facteur accélérateur de la croissance.

2° Que cette croissance cesse brusquement après le dix-neuvième jour jusqu'aux règles suivantes, alors que se produisent des transformations déciduiformes et une secrétion muqueuse. Ces deux périodes correspondent d'une part à la période d'évolution du follicule jusqu'à rupture (observations classiques de Villemin, confirmées par les nôtres) ; d'autre part, à la période d'état du corps jaune.

Szymanovicz conclut que le follicule exerce une action sur la croissance, le corps jaune sur la différenciation déciduiforme. Ces conclusions dont il a la priorité, sont démontrées aujourd'hui par de multiples expériences, et sont la base même de l'étude des hormones ovariennes.

Avec Seaborn, nous étudions le cycle œstral si intéresant de la Jument. Indépendamment de faits de détail concernant l'évolution ovarienne, nous montrons qu'au moment du rut, l'ovaire a augmenté de poids, que ses lymphatiques sont gorgés d'un liquide analogue au liquide folliculaire, ce qui indique que ce liquide est abondamment résorbé.

Nous remarquons que l'anatomie comparée enseigne qu'il y a une relation entre le volume du follicule et la taille du corps, relation qui n'existe ni pour l'ovocyte ni pour les autres parties de l'ovaire, et indique un rôle du follicule sur le corps tout entier.

De là, l'idée d'injecter le liquide folliculeux de Jument en rut à des Lapines, et la constatation du fait qu'il provoque chez elles l'apparition des phénomènes de rut. Ces expériences faites en Amérique par Allen et Doisy en même temps que par nous ont été depuis maintes fois répétées, et il est

bien établi que le liquide folliculaire détermine les phénomènes de la période œstrale.

Depuis, divers auteurs ont isolé partiellement la substance active qui adhère aux lipoïdes (folliculine, menformon). On tendait cependant à reporter sur le follicule toute l'action endocrine de l'ovaire.



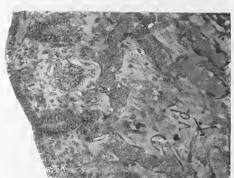


Fig. 81. — Action de la substance congestivante du corps jaune sur l'utérus de Lapin. En haut, ensemble : apoplexie des cotylédons. En bas, détail de la muqueuse : vaso-dilatation capillaire énorme.

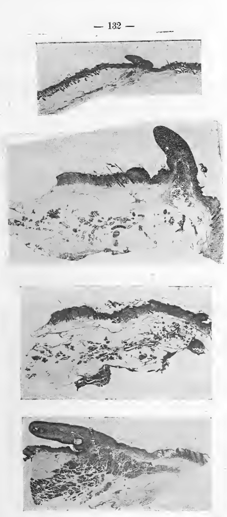


Fig. 82. — Développement mammaire obtenu chez le Cobaye mâle par injection d'hormone ovariennes. Au-dessus, mamelle de mâle normal; 2 et 3, mamelles après huit injections (on a photographié deux coupes, parce que la glande était déjetée latéralement); 4, mamelle après onze injections.

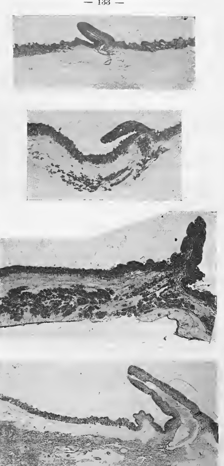


Fig. 83. — Développement mammaire obtenu par l'injection d'hormone ovarienne adhérente aux lipoïdes chez les femelles de Cobaye castrées. Au-dessus, mamelle après castration; 2, mamelle après cinq injections; 3, les mamelles de type gravidique après douze ou quinze injections.

Avec E. Gley, nous démontrons l'action congestivante spécifique du corps jaune sur le tractus génital, et nous montrons que la substance qui agit ainsi est différente de celle du follicule (soluble dans l'eau).

Avec Bencan et Keller, nous reprenons l'étude méthodique des substances actives de l'ovaire et examinons tous les points encore discutés.

Nous montrons que le follicule, mais aussi tout l'ovaire, renferme la substance qui agit sur la croissance utérine et mammaire. Cette dernière est évidente chez le Cobaye, non seulement parce que les injections de lipoïdes ovariens provoquent la croissance mammaire chez la femelle castrée jeune mais parce qu'*ils la provoquent aussi chez le mâle castré ou non.*

Opérant sur les femelles castrées, nous montrons que la substance folliculaire produit une croissance pure, la substance du corps jaune une congestion sans croissance.

Si on injecte la première pendant quelques jours, la seconde ensuite, on reproduit la croissance suivie de congestion avec désquamation qui caractérise le cycle menstruel. Il se trouve ainsi complètement expliqué.

L'injection concomitante prolongée des deux substances reproduit les phénomènes gravidiques : l'accroissement utérin est de 1 à 8 ou 9, la muqueuse se transforme en une caduque analogue à celle de la grossesse extra-utérine. La glande mammaire subit un accroissement considérable équivalant à celui de la période gravidique (aussi bien chez les mâles que chez les femelles) avec sécrétion colostrale caractéristique. Nous possédons donc bien les deux substances qui déterminent le cycle œstral ou gravidique, selon qu'elles agissent alternativement ou simultanément. Le cycle gravidique ne diffère du cycle œstral que par le fait que les deux substances agissent ensemble et de façon prolongée.

Nous montrons qu'il y a pour l'utérus et la mamelle, comme pour les caractères influencés par le testicule, un maximum qu'on ne peut dépasser. Seulement, ici, la zone d'action quantitative est plus étendue. Le maximum possible est loin d'être atteint pendant la croissance œstrale, il ne l'est qu'à la croissance gravidique.

En ce qui concerne la localisation cytologique des hormones, l'ovaire nous fournit des documents précis, puisque l'extraction des substances de telle ou telle partie est possible. C'est le corps jaune qui, contrairement à la théorie, renferme le moins de l'hormone de croissance. Il renferme le plus de la substance congestivante. Mais le placenta fournit abondamment l'une et l'autre. Or, il n'y a aucune espèce cellulaire commune au placenta et au follicule d'une part, au placenta et au corps jaune de l'autre. On ne peut donner un argument plus précis contre la localisation cytologique des hormones sexuelles.

HISTO-PATHOLOGIE ET ANATOMIE PATAOLOGIQUE

Cultures de tissus et tumeurs

(*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1921).
(30 pages, 15 figures).

J'examine dans ce travail quelles notions apportent à l'étude du cancer les faits observés dans les cultures de tissus.

Deux faits dominent : 1° Les tissus isolés se multiplient indéfiniment. 2° En isolant un tissu adulte, on y provoque la réapparition d'une multiplication active et indéfinie.

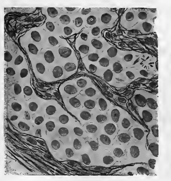
La croissance des tissus n'est donc pas arrêtée dans l'organisme adulte par une cause intrinsèque, mais par des phénomènes de régulation réciproque. Que ces processus de régulation soient troublés, qu'il y ait *isolement physiologique d'une partie*, et la multiplication reprend.

L'étude des cultures apporte aussi des notions précieuses à l'étude de cette régulation. Il y a, certes, des phénomènes complexes de cause hormonale, nerveuse, etc., mais il y a surtout des phénomènes de régulation de tissu à tissu, tout locaux, et on comprend très bien qu'une cause purement locale arrive à perturber en un point précis la régulation des tissus, au point que l'un d'eux arrive à y échapper. La notion du cancer, maladie d'abord locale, est ainsi d'accord avec les faits de biologie cellulaire observés.

La régénération et la cicatrisation épithéliale sont de ces phénomènes où la régulation locale entre tissus joue le rôle essentiel, et c'est dans l'étude des anomalies de ces processus qu'il faut probablement chercher la cause du cancer.

L'aspect morphologique des cellules cancéreuses qui ont plus ou moins perdu leurs différenciations caractéristiques, est analogue à celui des cellules

cultivées *in vitro*, qui ont subi des régressions de même ordre. Ce phénomène est corrélatif d'une multiplication cellulaire particulièrement active.



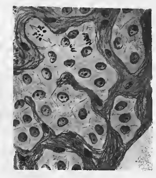


Fig. 84. — Tissus atypiques proliférant irrégulièrement, obtenus en culture : à gauche, aux dépens d'un testicule embryonnaire ; à droite, aux dépens de la glande thyroïde.

Pathogénie du cancer et cultures de tissus

Culture d'un adénome du col utérin reproduisant le cancer dérivé de cet adénome

(En collaboration avec F. Coca).

(*Journal de Physiologie et de Pathologie Générales*, 1919).

(12 pages, 1 planche).

Nous avons eu, dans le service, un polype adénomateux de la partie haute du col dont nous avons fait des cultures. Ces cultures ont été faites avec la portion purement adénomateuse.

Or, l'extrémité inférieure pincée dans le col était en train de subir la transformation cancéreuse (cancer des glandes cervicales). Dans les cultures, les cellules issues de l'adénome ont subi des transformations analogues à celles qu'elles subissaient dans la partie cancéreuse : perte de la sécrétion muqueuse, multiplication mitotique substituée au clivage, stratification des éléments, etc. Ceci illustre, sur un exemple précis, les notions développées dans l'article précédent.

Recherches sur le cancer expérimental du goudron

Essai d'une théorie générale des cancers basée sur les faits connus de la biologie des épithéliums

(En collaboration avec I. VASILIU).

(*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1923).

(24 pages, 18 figures).

Nous étudions, semaine par semaine, les modifications que subit la peau d'une Souris qui subit sur l'échine un badigeonnage linéaire au goudron. Nous mesurons à chaque stade la vitesse de multiplication.

Dès le début, on observe un gonflement et une destruction des parties kératinisées. Des processus de régénération interviennent dans les parties

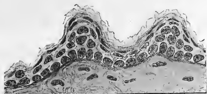


Fig. 85. — Peau de Souris normale.

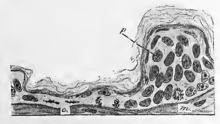


Fig. 86. — Peau de Souris badigeonnée au goudron quinze jours. *C*, cellules mortes ; *M*, mitose régénératrice ; *P*, papille hyperplasiée.

profondes de la peau et dans les bulbes pileux. Les poils sont détruits, la partie kératinisée du bourgeon de remplacement qui se forme disparaît à

son tour et des bourgeons de remplacement nouveaux se forment de plus en plus rapidement. Les différenciations épidermiques deviennent de moins en moins parfaites. Des couches à éléidine épaisses apparaissent (il n'y en a pas normalement dans la peau de Souris). Pendant ce temps, la vitesse de multiplication des assises génératrices croît, et vers le centième jour, atteint un taux analogue à celui des cancers.



Fig. 90. — Peau de souris badigeonnée 135 jours. Hyperplasie, mitoses nombreuses. Apparition de couches à éléidine épaisses.

Le cancer n'est pas encore constitué et ne se caractérise par l'envahissement profond que du cent trentième au cent soixantième jour. Il paraît être la résultante d'efforts de régénération qu'on empêche d'aboutir et au cours desquels la vitesse de multiplication augmente constamment, jusqu'à atteindre un maximum correspondant à un état où la cellule ne paraît plus sensible aux processus de régulation normaux.

Généralisant les faits observés, nous montrons que les irritations si diverses qu'on trouve à l'origine du cancer paraissent agir par un phénomène commun : elles provoquent des destructions répétées de cellules épithéliales et un effort de régénération continuellement entretenu au cours duquel la vitesse de multiplication s'accélère. Il semble que dès le moment

où cette multiplication a atteint un certain taux, les cellules échappent aux processus de régulation normant.

Trois cas de cancer du col utérin de type vaginal avec métastases ganglionnaires cylindriques

(En collaboration avec H. Bulliard, 8 pages, 6 figures).

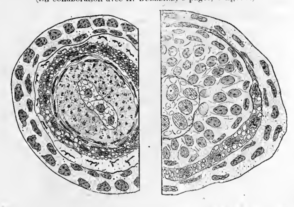
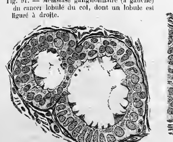
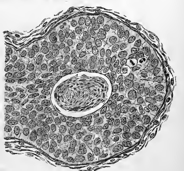


Fig. 87. — Bulbe pileux après goudronnage. A gauche : bulbe encore différencié, mais à cellules gonflées ; à droite : bulbe dont les différenciations s'atténuent.

Fig. 91. — Métastase ganglionnaire (à gauche) du cancer lobulé du col, dont un lobule est figuré à droite.





Il semble que des glandes cervicales irritées au voisinage d'un cancer pavimenteux du col sont l'origine de semblables métastases fort rares. Il n'y avait pas de cancer des glandes cervicales dans l'utérus.

Métastase cérébrale d'un cancer utérin. Action de la curiethérapie

(En collaboration avec Bulliard et Douay, 10 pages, 3 figures).
(*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer.* Mars 1924).

Technique des biopsies rapides extemporanées au cours des opérations

(*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1920).

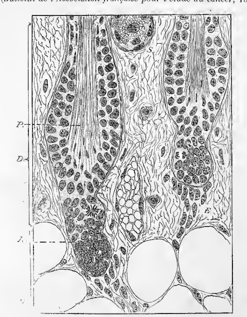


Fig. 89. — Deux bulbes pileux de la région goudronnée quinze jours. *R*, production de bourgeons de régénération ; *E*, ébauches papillaires ; *S*, glandes sébacées ; *D*, derme : *H*, Hypoderme.

Un cas de sarcome du Poulet développé dans une cicatrice de castration

(En collaboration avec H. Bulliard, 10 pages, 8 fig.).

(*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1927).

Au cours d'expériences de castration chez les Coqs, nous avons observé un sarcome du type Rous un peu modifié, né nettement dans la cicatrice opératoire. Il y a des métastases hépatiques et pulmonaires.

Depuis, il y eut dans notre élevage, également chez un chapon au point où il avait reçu des injections huileuses, une autre tumeur du même type, avec métastases hépatique, rénale, splénique et pulmonaire.

Les inoculations aux Poulets normaux ont été négatives dans les deux cas.

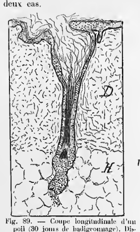


Fig. 89. — Coupe longitudinale d'un poil (30 jours de badigeonnage). Dissociation du poil et formation de bourgeons de régénération successifs dans l'hypoderme : *H*.

Les lésions cellulaires des cornes antérieures de la mœlle dans les arthropathies nerveuses

Considérations sur la pathogénie de ces arthropathies

L'Encéphale, 1908 (15 pages, 2 planches).

(En collaboration avec G. Etienne).

Dans l'arthropathie d'Aran Duchenne, les arthropathies tabétiques et syryngomyéliques, on trouve des lésions des cellules des cornes antérieures de la moelle cervico-dorsale ou lombaire. C'est d'accord avec la théorie de Marinesco du rôle trophique de ces cellules et cela explique le caractère segmentaire de ces arthropathies.

OUVRAGES DIDACTIQUES

Vingt leçons d'histologie

(En collaboration avec H. BULLIARD), Masson.

C'est un abrégé d'histologie renfermant non seulement les faits morphologiques essentiels avec les illustrations suffisantes, mais où, à propos de chaque fait, nous avons cherché à placer soit les notions physiologiques, soit les idées générales qui s'y rattachent. C'est, en effet, l'œuvre véritable de l'enseignement de l'histologie comme de tous les enseignements à base de morphologie, que d'accrocher pour ainsi dire des idées physiologiques ou biologiques générales à des images visuelles, à des faits morphologiques qui sans cela seraient d'une étude parfaitement fastidieuse et qui n'ont en eux-mêmes qu'un médiocre intérêt.

Le succès qu'a eu ce petit livre (3e édition, 10e mille), montre qu'il a été apprécié non seulement à Paris, mais en province et à l'étranger.

Le sang et les maladies du sang

(Adaptation française de l'atlas d'hématologie de Schleip).

Utilisant les belles planches de l'atlas d'hématologie de Schleip qui ne s'accompagnaient d'aucun texte dans l'original allemand, j'en ai profité pour mettre au point la question de l'origine et de la signification des éléments du sang, partant d'un point de vue général, ce qui est d'autant plus nécessaire que les hématologistes souvent spécialisés à l'extrême, montrent parfois un particularisme exagéré.

Manuel d'embryologie

Masson.

Ce petit livre est destiné aux étudiants en médecine. Comme tel, il ne comporte que l'embryologie des Vertébrés.

L'embryologie générale y occupe la plus grande place, parce qu'elle

comporte les notions fondamentales sans lesquelles les autres enseignements morphologiques : anatomie et histologie, sont fragmentaires et sans liaison. Elle doit être la base de l'instruction morphologique du médecin.

L'embryologie spéciale ou organogénèse y est traitée très brièvement et dans un esprit très général, contrairement à ce qu'on fait le plus souvent à la Faculté de Médecine.

L'organogénèse et l'histogénèse spéciales sont en effet reprises avec l'étude anatomique et histologique de chaque organe et il importe de ne pas faire double emploi.

J'ai seulement essayé de grouper autour des faits embryologiques quelques notions très élémentaires de morphologie générale qui manquent trop souvent dans l'éducation du médecin.

Obligatoirement, un certain nombre de processus d'exposition compliquée sont schématisés dans un livre de cette sorte, dont le but est d'être clair et simple. Le succès qu'il a eu montre que ce but a été atteint et que les étudiants l'ont apprécié.

La deuxième édition de 1926 est *complètement remaniée* et remise au point. L'habitude des examens seule peut en effet montrer quelles parties échappent habituellement aux étudiants et quelles parties leur paraissent simples.

PRÉCIS D'HISTOLOGIE

(Sous presse).

(Collection Carnot et Fournier, Baillère, éditeur).

Cet ouvrage comprend deux volumes. Le tome 1 traite de la cellule et des tissus ; il est conçu dans un esprit très général, ne craignant pas de faire appel à des exemples pris dans toute la série animale, s'efforçant de montrer constamment la généralité des choses. Une très large place y est faite aux notions de biochimie et de chimie physique applicables à la biologie cellulaire comme aussi aux notions nouvelles de biologie qui ressortent de l'étude des cultures de tissus. Cependant l'application des faits à la pathologie

est toujours envisagée et les données classiques ne sont jamais sacrifiées à l'exposé des nouveautés.

Le tome II, réservé à l'histologie des organes, ne s'occupe que d'histologie strictement humaine, et n'est illustré que d'exemples humains. Si j'en ai éliminé avec rigueur toutes les discussions d'ordre morphologique, j'y ai fait une large place aux notions physiologiques et je me suis efforcé, chaque fois que j'ai pu, d'esquisser les traits essentiels de la pathologie de l'organe étudié.

L'ouvrage est illustré de plus de 500 figures toutes originales, dont environ moitié de microphotographies. Je pense que pour tous les ensembles la microphotographie donne mieux à l'étudiant l'aspect de la préparation telle qu'il aura à l'étudier aux travaux pratiques. Les dessins sont surtout destinés à donner les détails de fort grossissement ou bien un schéma clair, là où la préparation est d'interprétation un peu difficile. C'est exclusivement dans ces deux cas que je les ai employés.

Collaboration au Traité de Physiologie
DE H. ROGER.

M. le Doyen ROGER m'a fait l'honneur de me demander pour ce traité deux articles :

1° Genèse des produits sexuels et fécondation.

La place assez restreinte qui m'était attribuée m'a obligé à me limiter à un bref exposé de la question envisagée à peu près exclusivement aux points de vue qui intéressent les physiologistes. (Illustré de 30 figures originales).

2° Etude histologique de la croissance.

Exposant les modes histologiques divers de la croissance, je m'attache à rechercher les faits tirés de l'étude de la régénération ou de celle des cultures de tissus qui nous apportent quelques notions sur la croissance en général.

Examinant ensuite la croissance morphogène, c'est-à-dire celle qui aboutit à une forme déterminée : celle qui crée la forme ; je montre quelles notions l'étude de l'action des hormones nous a apportées à ce sujet.

J'examine enfin les causes de l'arrêt de la croissance.

OUVRAGES DE VULGARISATION

Le Corps humain

(E. Rieder, sous presse).

Dans ce petit livre qui m'a été demandé pour vulgariser quelques notions de morphologie humaine, je ne pouvais guère intéresser le public par des faits d'anatomie purement médico-chirurgicale.

Aussi j'ai fait la plus large part à la morphologie causale, montrant l'origine phylogénique de la forme humaine, les adaptations qui déterminent les dispositions caractéristiques et les facteurs biologiques généraux qui ont abouti à cette forme.

PRINCIPAUX TRAVAUX DES ÉLÈVES DU LABORATOIRE

Cytologie.

A. Giroud. — *Sur la structure du tube digestif d'Ascaris holoptera.*
Arch. de Zool. expérim., 1922.
A propos du chondriome de la cellule intestinale d'Ascaris holoptera.
C. R. Ass. des Anatomistes.

Bulliard et Giroud. — *Un cas de cristaltoïde intranucléaire.*
C. R. Soc. de Biologie, 15 décembre 1923.

A. Giroud. — *Le chondriome : Recherches sur sa constitution physique et chimique.*
Arch. d'Anat. microscopique, T. 21, 105 pages, 15 fig.

A. Giroud. — *Réaction des substances albuminoïdes sur les chondriosomes.*
C. R. Soc. de Biologie, T. 39.

A. Giroud. — *Signification des bâtonnets basaux et en particulier dans certaines cellules intestinales d'Ascarides.*
C. R. Assoc. des Anatomistes, Strasbourg.

A. Giroud. — *Le chondriome peut-il être considéré comme une émulsion?*
C. R. Soc. de Biologie, T. 90.

A. Giroud. — *Les variations de position de l'appareil de Golgi. Leur interprétation.*
C. R. Assoc. des Anatomistes, Liége.

H. Bulliard. — *Les mitochondries dans l'ovogénèse d'Emys lutaria.*
C. R. Assoc. Anat. de Strasbourg.

J. Morita. — *Les chromosomes dans la première cinèse de maturation de Mecosthetus grossus.*
Bulletin biologique de la France et de la Belgique, 1927.

J. Morita. — *Les chromosomes dans la deuxième cinèse de maturation de Mecosthétus grossus* L. Ibid, 1927.

CULTURES DE TISSUS.

H. Bulliard. — *Recherches sur les cultures de tissus. La corticale surrénale.* Arch. de Zool. expérimentale, 1920.

F. Coca. — *Cito-culturas su technica.* (Espana medica, 1913)

F. Coca. — *Fenomenos que se observan en los tijudos cultivados fuera del organismo.* (Espana medica, 1914).

HISTOPHYSIOLOGIE.

H. Bulliard. — *La spermatogénèse chez les Reptiles.* C. R. Assoc. des Anatomistes, 1921.

E. de Barthа. — *La citiation temporaire du péritoine de la Lamproie.* (P. planeri). Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryol., 1923.

A. Giroud. — *Observations sur la cicatrisation épithéliale et musculaire.* Arch. d'Anat., T. XVIII, n° 5.

Szymanovicz. — *Observations sur les conditions de la prolifération des glandes utérines chez la Femme.* Gynécologie et Obstétrique, T. VI, n° 17.

A. Giroud. — *Sur le fonctionnement du pancréas fœtal.* Journ. de Phys. et de Pathol. générales, 1922.

H. Bulliard. — *La brosse du Dindon.* C. R. Assoc. Anatom., Liége.

H. Bulliard. — *Observations sur la croissance des poils.* Bull. de la Soc. d'Anthropol., 1920.

T. Nakamura. — *Etude anatomo-comparative embryologique et embryo-mécanique de la papille cloacale des Tritons*, 22 pages, 3 planches. Bulletin biol. de la France et de la Belgique, 1927.

Th. Keller. — *Recherches sur la biologie comparée et la pathologie de l'épithélium de l'ovaire.* Gynécol. et Obstétrique (à l'impression).

P. Colle. — *Le jabot des Pigeons.*
(Thèse de Paris, 1914).

HISTOPATHOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

K. Moukaye. — *Adénomes bénins du col de type décidual.*
Gynécol. et Obstétrique, 1921.

K. Moukaye. — *Recherches sur les néoplasies des glandes cervicales.*
Gynécol. et Obstétrique, 1922.

J.-M. Guinier. — *Pathogénie de l'ovarite scléro-kystique et des kystes germinatifs de l'ovaire. Observations histologiques et anatomo-comparatives sur l'évolution anormale des follicules de de Graaf.*
Thèse 1922.

Bulliard et Douay. — *Pseudo-xanthome des deux ovaires simulant la tuberculose.*
(Bull. de l'Assoc. française pour l'étude du cancer, T. 13).

I. Vasiliu. — *Essai de caractérisation cinétique des stades précancéreux.*
(Bull. de l'Assoc. française pour l'étude du cancer, 1922).

Bulliard et Turnesco. — *Volumineux kyste de l'ovaire et grossesse.*
(Bull. Soc. Anatomique, 1920).

I. Vasiliu. — *Etude sur les tumeurs des Végétaux et leur analogie avec les cancers animaux.*
(Bull. Assoc. française du cancer, 1927, 21 pages, 16 fig.

TABLE DES MATIÈRES

Pages